ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ им. В.А. НАСОНОВОЙ»

Балабанова Р.М.

Рекомендации для практикующих врачей по применению гидроксихлорохина в ревматологии

2016 г.

Историческая справка.

Применение аминохинолиновых препаратов (АХП) началось в средние века, когда стало известно, что полученные из коры хинного дерева вещества обладают жаропонижающим и антималярийным действием. В 1820г. были выделены активные вещества – хинин и цинхонин. Первое сообщение об эффективности хинина у больной с волчаночной сыпью было представлено в 1894 г. английским врачом Payne J.S. [1] Через 40 лет (1938г.) получен аналогичный результат у 19 из 29 пациентов Davidson A.M. и Birt A.R. В 1930 г. немецкая фармацевтическая компания синтезировала хинакрин, который во время Второй мировой войны широко использовали США для профилактики и лечения малярии у солдат в районе Тихого океана. Синтез в 40х годах 20-столетия менее токсичных АХП - хлорохин фосфата и гидроксихлорохин сульфата положило начало широкому их использованию при ревматических заболеваниях. Лучшая переносимость и эффективность показана при использовании гидроксихлорохина (ГХ) [2]

Механизм действия гидроксихлорохина.

Гидроксихлорохин- (4-[1-метил-4(этил-2-оксиэтил)-аминобутиламино]-7-[хлорохинолин) после перорального приема быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте , достигая максимальной концентрации в крови в среднем через 8 часов. Стабильный плазменный уровень , необходимый для терапевтического эффекта, достигается к второму месяцу.

Фармакокинетические исследования показали, что выраженность клинического эффекта не всегда коррелирует с сывороточной концентрацией ГК. [3] Распределение ГХ в тканях и органах не равнозначно. Наиболее высокое накопление препарата отмечено в меланин-содержащих клетках, входящих в состав кожи и сетчатки глаза.

Различные молекулярные механизмы фармакологического действия препарата определяют широкий спектр терапевтического эффекта. В последние годы получены данные свидетельствующие о том, что ГХ воздействуют на различные звенья иммунного воспаления: снижает синтез фактора некроза опухоли альфа(ФНОа)[4], интерлейкинов 1,6 (ИЛ 1, ИЛ-6) [5], и интерферона-альфа[6] , интерферона-гамма [7] , образование супероксидных радикалов,синтез фибронектина и фибриногена , презентацию антигена [8] На мононуклеарах здоровых лиц, больных РА и СКВ показано, что ГХ снижает продукцию Th-17 индуцированную продукцию ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-22.[9]

Большое внимание привлекают работы о влиянии ГХ на липидный профиль у больных СКВ и РА.[10,11] Исследователи отмечают, что на фоне приема ГХ снижаются показатели общего холестерина и его фракций, триглицеридов,

что приводит к уменьшению числа кардио-васкулярных событий (инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца)[10,11] У пациентов с дислипидемией , более эффективной оказалась комбинация ГХ и статинов. [12]. Показатели липидного профиля были лучше на тройной терапии РА с включением ГХ и лучше по сравнению с монотерапией МТ [13,14]. При включении ГХ в комплексную терапию РА оптимальный липидный профиль был достоверно выше, чем у не принимавших ГХ [15]

Позитивная роль ГХ в развитии сердечно-сосудистой патологии при РЗ может быть связана с улучшением функции эндотелия, что было показано на мышах NZB/W F1-модели СКВ [16], антитромботическим действием[17] и подтверждено клиническими исследованиями, в которых показано, что среди пациентов РА получавших ГХ на 72% был меньше риск развития кардио-васкулярных событий, чем не получавших эту терапию. [18]

Антидиабетическое действие ГХ также представляет интерес для ревматологов. В проспективном мультицентровом исследовании на большой когорте больных РА диабет был выявлен у 2,9% пациентов длительно получавших ГХ против 5,5% никогда его не принимавших. Риск развития диабета был особенно низким при длительном приеме ГХ– более 4 лет.[19] Ниже был уровень глюкозы у больных РА и СКВ на терапии ГХ. За счет контроля за гликемией отмечено снижение риска кардио-васкулярных осложнений.[20] При сравнении влияния ГХ и МТ на уровень гликилированного гемоглобина выявлено преимущество ГХ.[21] Более низкий риск развития диабета был выявлен у больных РА, получавших терапию ингибиторами ФНО альфа или ГХ в сравнении с монотерапией МТ или другими БПВП.[22] В коротком (8 недель) исследовании больных РА без диабета не было выявлено значительных изменений инсулин-резистентности, но получено статистически значимое улучшение липидного профиля на ГХ в сравнении с плацебо.[23] Среди 8628 больных СКВ, наблюдавшихся с 2001 по 2010гг, повышенный риск развития диабета был при приеме преднизолона более 10 мг/день. При кумулятивной дозе ГХ > 129г риск развития диабета был статистически значимо ниже, чем у не принимавших препарат [24]

Представленные данные свидетельствуют о наличии у ГХ противовоспалительного, иммуномодулирующего, антиоксидантного, антиагрегантного, гиполипидемического, гипогликемического действия , что определяет его широкий спектр терапевтического эффекта при РЗ.

Применение ГХ при ревматоидном артрите.

Ревматоидный артрит - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системным воспалительным поражением внутренних органов .[25]

К настоящему времени доказано, что максимально ранняя диагностика заболевания и раннее начало активной терапии с последующим длительным

и непрерывным контролем эффективности лечения может остановить течение болезни.[26]Причем раннее установление диагноза определяет и прогноз заболевания. При постановке диагноза следует использовать классификацию РА ,принятую на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007г.[27] (Приложение 1.)

Для РА характерна стадийность заболевания. На ранней стадии, когда клиническая картина полностью не сформирована, пациенты проходят стадию недифференцированного артрита (НДА). В этот период возможно наиболее эффективно воздействовать на исход болезни вплоть до достижения обратимости процесса. В дальнейшем формируется типичная картина РА с развитием хронического аутоиммунного воспаления с выявлением ревматоидного фактора (РФ), антител к цитруллинированному протеину (АЦЦП), развитием характерного для РА эрозивного артрита, системных проявлений и осложнений.

Работы прошлого столетия по применению АХП препаратов показали их клиническую эффективность. Однако терапия ГХ не замедляла прогрессирование деструктивных процессов в суставах: прирост числа эрозий к 24 неделе было 2,5 на сульфасалазине (Сульф) и 10 на ГХ [28]

В конце прошлого века О Dell J.R. и соавт провели два исследования по комбинированной терапии РА с недостаточным ответом на монотерапию одним из базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Двойным слепым методом больные были рандомизированы в 3 группы. В первой пациенты (36) получали монотерапию МТ в дозе 7,5 мг/неделю с эскалацией дозы в среднем до 16,6 мг/нед. Во второй группе (35)использовали комбинацию Сульф в суточной дозе 1г. и ГХ 400 мг. Третья группа (31) находилась на тройной комбинации- МТ+Сульф+ГХ в тех же дозах как в первой и второй группах. Исследование продолжалось 24 мес. Авторы отметили преимущество тройной комбинации препаратов по числу пациентов, у которых 50% ответ стойко сохранялся в течение второго года исследования (33%,40%,77% больных соответственно по группам). О преимуществе тройной комбинации можно судить и по числу пациентов выбывших из исследования из-за недостаточного эффекта – 44,4%, 51,4%, 9,7% (соответственно по группам). Меньшее число выбывших из-за развития нежелательных реакций (НР) также было на тройной комбинации –9,7% против 19,4% на монотерапии МТ.[29] В более позднем исследовании по сравнительной оценке эффективности у пациентов РА ,получавших МТ 17,5 мг/нед + ГХ 400 мг/сут.(1 группа), МТ 17,5мг/сут+ Сульф 2г/сут (2группа) , МТ 17,5 мг/нед +Сульф 2г/сут+ГХ 400 мг/сут.(3 группа) 20% улучшение по критериям Американской коллегии реаматологов (АКР) отмечено у 60%, 49% и 78% соответственно по группам, что подтверждает большую эффективность тройной комбинации. Однако при сравнении комбинации МТ и ГХ с тройной МТ+Сульф+ГХ различий не получено. [30] Преимущество тройной комбинации БПВП подтверждено и другими авторами при раннем РА [31] Эффективность ГХ и его комбинации с МТ подтверждена в ряде работ зарубежных и отечественных авторов [32-36]

Годичное сравнительное исследование эффективности и переносимости МТ (10-12,5 мг/нед) и ГХ (400мг/сутки) при достоверном РА, проведенное отечественными исследователями , показало, что комбинированная терапия более эффективна при низкой и умеренной степени активности и менее эффективна при III-IV стадиях болезни. Коэффициент прогрессирования как в первые ,так и последующие 6 мес. был достоверно ниже при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией МТ: 0,17± 0,24 против 0,26±0,31 и 0,16 ± 0,21 против 0,25± 0,3 (соответственно 6 и 12 мес.)Комбинированная терапия оказала более стабильное влияние на показатели воспаления, сохранялось достоверное снижение 8 из 10 показателей. Переносимость комбинированной терапии была сопоставима с монотерапией МТ- НР отмечены у 57% и 35% больных соответственно. Отмена терапии потребовалась у 3 и 2 больных соответственно. [32] В работах последних лет показано, что тройная комбинация БПВП не менее эффективна комбинации МТ с инфликсимабом или этанерцептом.[37,38,39]
В рекомендациях АКР 2008г. предлагается учитывать основные параметры РА- длительность и активность заболевания, а также наличие неблагоприятных прогностических признаков(НПП) : большое число припухших и болезненных суставов, наличие эрозий в ранние сроки от начала болезни, высокие показатели РФ и АЦЦП, СОЭ ,СРБ. . Наличие НПП приводит к быстрому прогрессированию эрозивного процесса в суставах, снижению и даже утрате трудоспособности, необходимости эндопротезирования суставов, а при особо неблагоприятном течении - к укорочению продолжительности жизни. В этих рекомендациях лечение БПВП может осуществляться как в виде монотерапии МТ, так и двойных или тройных комбинаций в зависимости от длительности РА и наличия НПП. [40].

Возможности лечения РА существенным образом изменились в последние годы благодаря созданию широкого спектра нового класса препаратов- генно-инженерных биологических препаратов(ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов или патологическую активацию Т- и/ или В-лимфоцитов, являющихся основными участниками иммуновоспалительного процесса при РА. Применение ГИБП в комбинации с БПВП существенно повысило эффективность терапии РА. [41] Большую роль сыграло совершенствование стратегии фармакотерапии РА, в основу которой положено «Лечение до достижения цели» - ремиссии или снижения активности при тщательном контроле эффективности проводимой терапии. [42]

Общие принципы этой стратегии включают несколько положений, одним из которых является совместное решение врача и пациента в выборе препарата. Основной целью лечения является улучшение качества жизни больного за счет подавления воспаления путем контроля симптомов болезни с использованием стандартизованных индексов активности.(Приложение 2)

В 2013г. группой экспертов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» был подготовлен проект Национальных рекомендаций по лечению РА с учетом рекомендаций EULAR и рекомендаций ассоциаций ревматологов других стран [43](Приложение 3)

Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), БПВП и ГИБП.

НПВП оказывают лишь симптоматический (анальгетический) эффект и не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз болезни. Следует учитывать возможность развития НР при их приеме.

Основу лечения РА составляют БПВП, которые должны назначаться всем пациентам , в том числе при высокой вероятности развития РА, и как можно раньше – не позднее 3-6 мес. от начала клинических проявлений болезни. Раннее назначение БПВП позволяет быстрее достичь ремиссии и прогнозировать эффективность дальнейшей терапии.

Препаратом первой линии является МТ, который рекомендуется назначать всем пациентам с РА и даже с НДА при высокой вероятности развития РА. Лечение следует начинать с дозы 10-15 мг в неделю с быстрым наращиванием дозы каждые 2-4 недели до 25-30 мг/нед. под контролем эффективности и переносимости. Обязателен прием фолиевой кислоты, что позволяет улучшить переносимость МТ и снизить риск нежелательных НР. Убедительно доказано, что МТ замедляет прогрессирование деструкции суставов, замедляет трансформацию НДА в РА, удлиняет продолжительность жизни пациентов. При недостаточном эффекте перорального МТ необходимо переключение на подкожную форму препарата, обладающую более высокой биодоступностью. Выбор МТ в качестве первого БПВП объясняется и возможностью его сочетания с другими БПВП и ГИБП.

Глюкокортикоиды(ГК) следует использовать в низких/средних дозах в комбинации с МТ или другими БПВП только в течение времени необходимого для развития эффекта БПВП. Показано, что развитие НР четко ассоциируется с кумулятивной дозой ГК.

Лечение ГИБП рекомендуется инициировать при отсутствии эффекта (через 3 мес) или при невозможности достичь ремиссии (через 6 мес) на фоне лечения МТ в виде моно- или комбинированной терапии БПВП. Все ГИБП более эффективны в сочетании с МТ или другими БПВП.

В Российских рекомендациях по лечению РА указывается «У пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve),независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП», причем ключевым препаратом является МТ. Не исключается более широкое применение комбинированной терапии МТ и других БПВП- Сульф и ГХ в дебюте болезни.

По данным завершенных РПКИ, комбинированная терапия МТ, Сульф и ГХ эффективнее монотерапии МТ и не уступает комбинации МТ и ГИБП . Последовательная терапия стандартными БПВП столь же эффективна, как и комбинированная терапия этими препаратами .В зависимости от выбора

врача лечение РА можно начинать как с монотерапии МТ с последующим переходом при недостаточном эффекте на комбинированную терапию МТ,Сульф и ГХ, так и стразу с тройной комбинации.

В рекомендациях 2014г указано, что «применение гидроксихлорохина рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ» (уровень доказательности В). Использование ГХ в комбинации с МТ более оправдано, т.к. монотерапия ГХ не оказывает влияния на деструктивный процесс, а кроме того терапевтический (противовоспалительный) эффект препарата отсрочен и начинает проявляться через 4-6 мес., что не согласуется с современной стратегией лечения Т2Т .

Предпочтение комбинации МТ с ГХ обусловлено несколькими причинами: различием механизма действия и сроков развития эффекта, спектра НР ; комбинированный прием МТ и ГХ снижает частоту гепатотоксических реакций за счет стабилизации лизосомальных ферментов последним.

В комментариях дается пояснение: «терапию… ГХ следует рекомендовать при наличии инфицированности вирусом гепатитов В,С и ВИЧ и в период беременности».

В России зарегистрировано два препарата ГХ - плаквенил (фирма Sanofi) и иммард (фирма Ipca). Биоэквивалентность иммарда с оригинальным препаратом доказана исследованием, проведенным в Канаде Biovail Corporation в отделении Biovail contact research.

Проведенное открытое клиническое исследование эффективности ГХ (Иммард) на 30 пациентах с РА показало, что комбинированная терапия МТ и Иммардом оказалась более эффективна, чем монотерапия Иммардом (DAS 28 на монотерапии 4,8 vs 4,5 p =0,37, на комбинированной терапии- 5,1 vs 4,1 p=0,01) [44]

Комбинированная терапия ГХ с МТ, что повышает клиническую эффективность последнего.

<u>Показанием для двойной комбинации (МТ+ ГХ) является:</u>

- Умеренная или высокая активность заболевания независимо от длительности болезни и наличия факторов неблагоприятного прогноза.,
- НДА (при котором возможен дебют системного заболевания соединительной ткани) ,
- Ранняя стадия болезни, низкая активность , отсутствие факторов риска развития осложнений.

Тройная комбинированная терапия (МТ+Сульф+ГХ) эффективнее монотерапии МТ и комбинации ГХ с Сульф по сравнению с комбинацией
МТ +ГХ и МТ +Сульф.

<u>Показанием для тройной комбинации (МТ+Сульф+ГХ) является:</u>

-любая длительность РА,
-высокая активность,
-наличие факторов неблагоприятного прогноза.

Комбинированная терапия БПВП эффективнее монотерапии каждого из этих препаратов при раннем РА.

Применение ГХ при системной красной волчанке.

Системная красная волчанка (СКВ) –системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспалительное повреждение внутренних органов . [45]

Диагноз СКВ устанавливают на основании классификационных критериев АКР при наличии 4х и более из 11 критериев [46](Приложение 4)
Согласно рекомендациям EULAR , аминохинолиновые препараты показаны в основном больным СКВ при отсутствии тяжелых висцеральных проявлений. [47,48,49]
В Национальном руководстве по ревматологии (2008г) в разделе, касающемся лечения СКВ, указано, что АХП препараты используют для купирования кожного синдрома, применяя высокие дозы ГХ (до 1200 мг), что может привести к увеличению риска возникновения токсических реакций. [45]

В Российских Национальных руководствах 2010г. по лечению СКВ указывается , что ГХ следует назначать при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях. Его применение позволяет предотвратить развитие обострений СКВ, снизить индекс повреждения и повысить выживаемость. ГХ снижает содержание липидов, уменьшает риск тромботических осложнении. Разрешен к применению у беременных и во время грудного вскармливания. В последние годы появились данные о целесообразности включения ГХ в схемы комбинированной терапии у больных с нефритом, васкулитом и поражением ЦНС.[26]

В 2014 г. опубликованы рекомендации «Лечение СКВ до достижения цели», подготовленные ведущими мировыми ревматологами [50].

Основополагающие принципы лечения СКВ.(Treat to Target)
1.Лечение СКВ должно базироваться на совместном решении информированного пациента и лечащего врача.
2.Лечение СКВ должно быть направлено на достижение долгосрочной выживаемости, предупреждения необратимых органных повреждений, улучшения качества жизни, связанного со здоровьем (КЖСЗ), за счет

контроля активности заболевания, минимизации проявлений сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности.
3.Лечение СКВ требует понимания множества аспектов и проявлений заболевания, которые могут обусловливать необходимость мультидисциплинарного подхода.
4.Пациенты с СКВ нуждаются в долгосрочном мониторинге и периодическом пересмотре и/или коррекции терапии.
Основные рекомендации.

1. Целью лечения СКВ должно быть достижение ремиссии или минимально возможной активности, оцениваемой на основании официально утвержденных индексов СКВ и/или органоспецифических маркеров.

2. Терапевтической целью должно быть предупреждение обострений заболевания (особенно тяжелых), что является реалистической целью лечения СКВ.
3. При отсутствии клинических симптомов заболевания не рекомендуется усиление терапии только на основании стабильной или персистирующей серологической активности.
4. Значимой целью лечения СКВ должно быть предупреждение развития необратимых органных повреждений, поскольку они являются предикторами дальнейшего прогрессирования заболевания и смерти.
5. Помимо контроля активности заболевания и предупреждения развития необратимых органных повреждений, лечение должно быть направлено на устранение факторов, отрицательно влияющих на КЖСЗ, таких как утомляемость, боль и депрессия.
6. У больных СКВ следует как можно раньше диагностировать и проводить адекватное лечение поражения почек.
7. После индукционной терапии люпус-нефрита для улучшения исхода рекомендуется иммуносупрессивное лечение не менее 3 лет.
8. Поддерживающая терапия СКВ должна быть направлена на достижение минимальной дозировки глюкокортикоидов (ГК), необходимой для контроля заболевания; при возможности ГК должны быть полностью отменены.
9. Целью лечения СКВ должны быть профилактика и лечение нарушений, связанных с антифосфолипидным синдромом (АФС).
10. Независимо от применения других методов лечения, серьезное внимание следует уделить возможности назначения аминохинолиновых препаратов.
11. Для достижения контроля за сопутствующими заболеваниями следует рассмотреть возможность назначения соответствующих препаратов в дополнение к иммуномодулирующей терапии.

Обоснованность применения ГХ при СКВ основана на многочисленных исследованиях, свидетельствующих о влиянии их на активность болезни, возможности предупреждения прогрессирования органных повреждений и сопутствующих заболеваний, а также низкой по сравнению с другими противоревматическими препаратами токсичностью.

В обзоре литературы ,обобщившего четверть вековой опыт лечения СКВ аминохинолиновыми препаратами, преимущественно ГХ, показано позитивное воздействие на активность болезни.[51] Менее значимый эффект ГХ отмечен при тяжелых обострениях болезни с поражением почек, центральной нервной системы (ЦНС), васкулите, гематологических показателях. Люпус-нефрит является наиболее неблагоприятным в прогностическом отношении проявлением СКВ. Подключение ГХ к основной схеме лечения ускоряло возможность достичь ремиссии.

У пациентов без признаков нефрита при назначении ГХ ,как отмечено в пролонгированных исследованиях, поражение почек развивалось значительно реже, чем у пациентов не леченных ГХ. Важным моментом является тот факт, что ГХ позволяет снизить дозу ГК, назначаемую как поддерживающую, что снижает вероятность развития ГК-индуцированных осложнений. Терапия ГХ значительно снижает риск кумулятивных повреждений, повышает выживаемость пациентов.[52,53]

В когортном исследовании LUMINA , включившем 518 пациентов различной этнической принадлежности, было выявлено, что лечение ГХ предупреждало необратимое повреждение внутренних органов, особенно при отсутствии органных повреждений в начале исследования. Смертность больных, получавших и не получавших ГХ, была значительно ниже среди леченных ГХ : 5% против 17% ($p < 0,001$) Относительный риск смерти составил 0,28 (95% ДИ 0,054-0,301)[54]

По данным отечественных ревматологов, длительно наблюдавших пациентов с СКВ, показана хорошая эффективность и переносимость ГХ. [48]Хороший профиль переносимости ГХ позволяет использовать его в течение всего периода болезни.

Исследование липидного профиля у пациентов СКВ, в том числе получавших ГК, показало, что препарат значительно снижает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и повышает содержание липопротеидов высокой плотности [55].

В последние годы обсуждается вопрос о значении концентрации ГХ в крови и дозозависимости эффекта. Этот вопрос представляет интерес, т.к.

показано , что при более высокой концентрации препарата в крови отмечается лучший клинический ответ. [56,57,58].

Влияние ГХ на плод изучали у беременных женщин с различными ревматическими заболеваниями с последующим наблюдением за родившимися детьми в течение 4 лет. Не отмечено нарушений зрения, слуха, нервной системы. Во всех исследованиях показана абсолютная безопасность ГХ как на течение беременности, так и в отношении плода. Частота врожденных аномалий была таковой как и у детей, родившихся от здоровых матерей. [59-63]'

Современная стратегия использования ГХ у больных СКВ предполагает необходимость включения препарата в схему лечения больных с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. Хороший профиль переносимости позволяет использовать ГХ сколь угодно долго в терапевтических дозах – не более 6,5 мг/кг. [64]

Показанием применения ГХ при СКВ являются:

1- СКВ без поражения жизненно важных органов (кожный, суставной синдром, конституциональные нарушения);
2-включение в комбинированную терапию при наличии люпус-нефрита и ЦНС;
3-Для поддержания ремиссии люпус-нефрита;
4-Для профилактики осложнений СКВ-атеросклероз, тромбозы;
5-Для профилактики обострений и развития новых органных осложнений;
6-Для профилактики обострений во время беременности и лактации;
7-При необходимости снижения дозы ГК.

Переносимость ГХ и нежелательные реакции.

В обзоре Ruiz-Irastorza G. и соавт. [51] , в котором проанализированы работы за 26- летний период применения АХП, показана низкая частота НР при использовании ГХ (14,7%) по сравнению с хлорохином (28,4%). Причем число НР резко сокращается, если доза не превышает 6,5 мг/кг.

Наиболее частые и легкие НР – желудочно-кишечные (тошнота, диарея- 0-2%) и кожные (крапивница, кожный зуд- 2-10%). НР, связанные с ЦНС, проявляются в основном головной болью и головокружением (1,3%).

Наиболее серьезным осложнением, связанным с приемом ГХ, является ретинопатия (0,5-6%) Для раннего выявления офтальмологических осложнений большинство авторов рекомендует проводить

профилактический офтальмологический осмотр пациентов каждые полгода. При выявлении макулопатии, препарат следует временно отменить. Изменения сетчатки обычно носят обратимый характер. Одним из поздно диагностируемых НР является нейромиопатия, выявляемая при приеме ГХ у 7% [65]

Исследования, посвященные изучению кардиотоксичности ГХ, не выявили отличий в частоте нарушений проводимости сердца длительно (в среднем 8 лет) получавших ГХ по сравнению с подобранной по полу и возрасту контрольной группой. [66, 67]. Риск кардиотоксичности увеличивается при хронической почечной патологии, у пожилых пациентов, при предшествующих заболеваниях сердца и превышении рекомендуемой дневной дозы.

Согласно отечественным рекомендациям по применению АХП следует соблюдать следующие правила :

- проводить офтальмологический контроль до назначения препаратов и каждые 3 мес. в процессе лечения: расспрос больного о зрительных расстройствах, исследование глазного дна (пигментация) и полей зрения
-не назначать препараты больным с неконтролируемой артериальной гипертензией и диабетической ретинопатией
-не применять одновременно с препаратами, взаимодействующими с меланином (барбитураты, рифампицин)
-объяснять больному необходимость самоконтроля нарушений зрения
-рекомендовать больному ношение солнцезащитных очков [26]

Приложение I. **Классификация РА.**

1**.Основной диагноз**

Серопозитивный ревматоидный артрит (М05.8)

Серонегативный ревматоидный артрит (М06.0)

Особые клинические формы ревматоидного артрита:

Синдром Фелти (М05.0)

Болезнь Стилла,развившаяся у взрослых(М06.1)

Вероятный ревматоидный артрит (М05.9, М06.4, М06.9)

2.**Клиническая стадия**

Очень ранняя стадия (длительность болезни <6 мес.)

Ранняя стадия (длительность болезни 6 мес.- 1 год)

Развернутая стадия (длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики ревматоидного артрита)

Поздняя стадия (длительность болезни более 2 лет при наличии выраженной деструкции мелких и крупных суставов, наличии осложнений)

3.**Степень активности болезни**

0 = ремиссия (DAS28 < 2,6)

1 = низкая (DAS28 =2,6-3,2)

II=средняя (DAS28 =3,3-5,1)

III=высокая (DAS28 >5,1)

4.**Внесуставные (системные) признаки**

Ревматоидные узлы

Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит)

Нейропатия (мононеврит, полинейропатия)

Плеврит (сухой, выпотной). Перикардит (сухой,выпотной)

Сухой синдром (ксеростомия, ксерофталмия)

Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

5**.Инструментальная характеристика**

Наличие или отсутствие эрозий (по данным рентгенографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования):

неэрозивный

эрозивный

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):

I- околосуставной остеопороз

II- остеопороз+ сужение суставной щели, единичные эрозии

III- предыдущие признаки+множественные эрозии+подвывихи суставов

IV- предыдущие признаки+костный анкилоз

6. **Иммунологическая характеристика**

РФ присутствует(+) или отсутствует (-)

Анти ЦЦП присутствуют (+) или отсутствуют (-)

7. **Функциональный класс (ФК**)

I - полностью сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью

II- сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной деятельностью, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью

III- сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью

IV- ограничены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью

8**. Осложнения**

Вторичный системный амилоидоз
Вторичный артроз
Остеопороз (системный)
Остеонекроз
Туннельные синдромы (карпального канала, сдавления локтевого,большеберцового нервов)
Подвывих в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
Атеросклероз

Приложение 2. **Оценка активности РА**

Индекс активности болезни (Disease Activity Score-DAS) вычисляется по специальной формуле **: DAS 28**= 0,56 х√ (ЧБС из 28)+0,28 х (ЧПС из 28)+ 0,70 х log СОЭ +0,014 х ОСЗ, где ЧБС-число болезненных суставов, ЧПС- число припухших суставов, СОЭ- скорость оседания эритроцитов, ОСЗ- общее состояние здоровья по миллиметровой визуальной аналоговой шкале –ВАШ.

Простой индекс оценки активности (a simplified disease activity index –**SDAI**) включает: ЧПС(0-28),ЧБС (0-28), оценку активности РА пациентов по ВАШ (см), оценку активности РА врачом поВАШ (см), С-реактивный белок (mg/dl).
Клинический индекс активности (a clinical disease activity index – **CDAI**) включает: ЧПС (0-28), ЧБС (0-28), оценку активности РА по ВАШ (см)), оценку активности РА врачом по ВАШ (см).

Индекс	Ремиссия	Низкая активность	Умеренная активность	Высокая активность
DAS 28	< 2,6	< 3,2	> 3 и <5,1	> 5,1
SDAI	< 3,3	< 11	> 11 и <26	> 26
CDAI	< 2,8	< 10	> 10 и <22	> 22

Эффективность терапии по EULAR

Счет DAS 28	Уменьшение >1,2	Уменьшение >0,6 до ≤ 1,2	Уменьшение ≤ 0,6
≤3,2	Хорошая	Умеренная	Отсутствует
3,2 – 5,1	Умеренная	Умеренная	Отсутствует
>5,1	Умеренная	Отсутствует	Отсутствуе.

Оценка эффективности терапии по критерия ACR основана на снижении на 20%,50% или 70% следующих параметров:
ЧБС, ЧПС и 3 из 5 показателей (оценки активности РА врачом, оценки активности РА пациентом, выраженности боли по ВАШ, СОЭ,СРБ, HAQ)

Приложение 3.
Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г.

Клинические признаки (припухлость и/или болезненность суставов)	**Баллы (максимально –5)**
1 крупный сустав	**0**

2-10 крупных сустава	**1**
1-3 мелких сустава	**2**
4-10 мелких суставов	**3**
> 10 суставов (хотя бы 1 мелкий)	**5**
Иммунологические показатели (РФ,а ЦЦП)	**Баллы (максимально -3)**
Не выявлены	**0**
Слабопозитивны	**2**
Высокопозитивны (>3 норм)	**3**
Показатели воспаления (СОЭ или СРБ)	**Баллы (максимально-1)**
Нормальные значения	**0**
Повышены	**1**
Длительность синовита	**Баллы (максимально-1)**
< 6 недель	**0**
> 6 недель	**1**

Примечание:а) следует набрать 6 баллов из 10 для постановки диагноза РА.
б) не учитываются дистальные межфаланговые суставы,
первые запястно-пястные и первые плюснефаланговые.

Приложение 4.
Критерии АКР для диагностики СКВ.

Скуловая сыпь	Фиксированная эритема на суловых выступах с тенденцией к распространению на носогубные складки
Дискоидные высыпания	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
Фотосенсибилизация	Кожная сыпь как результат на солнечные лучи (ультрафиолет)
Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки	Безболезненные
Артрит	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов
Серозиты	Плеврит(плевральные боли,шум трения плевры,наличие плеврального выпота,утолщение плевральных листков) , Перикардит(шум трения перикарда или данные ЭхоКГ)
Поражение почек	Персистирующая протеинурия>0,5 г/сут, клеточные цилиндры
Неврологические нарушения	Судорожные припадки,психоз
Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия, лейкопения< $4x10^{9}$/л(зарегистрированная ≥2раз),лимфопения (<$1,5x10^{9}$/л(зарегистрированная ≥2раз),

	тромбоцитопения (< 100x10^{9}/л)

Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия, лейкопения< 4x10^{9}/л(зарегистрированная ≥2раз),лимфопения (<1,5x10^{9}/л(зарегистрированная ≥2раз), тромбоцитопения (< 100x10^{9}/л)
Иммунологические нарушения	Одно из: антитела к нативной ДНК, SM антигену,положительный тест на ВА,аФЛ,ложноположительная реакция Вассермана
Антиядерные антитела	Повышение титра АНА

Диагноз СКВ устанавливается при наличии 4 из 11 критериев.

Приложение 5
Классификационные критерии СКВ SLICC, 2012г.

Клинические критерии.

1. **Острое,активное поражение кожи:**
   - Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
   - Буллезные высыпания
   - Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
   - Макулопапулезная сыпь
   - Фотосенсибилизация:кожная сыпь,возникающая в результате реакции на солнечный свет
   - Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиоэктазиями)
2. **Хроническая кожная волчанка**
   - Классическая дискоидная сыпь: локализованная (выше шеи); генерализованная (выше и ниже шеи)
   - Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
   - Панникулит
   - Поражение слизистой оболочки
   - Отечные эритематозные бляшки на туловище
   - Капиллярит (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
   - Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
3. **Язвы слизистой оболочки**: (в отсутствии слудующих причин, таких как : васкулит, синдром Бехчета, инфекция, вызванная вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов)
   - Ротовой полости : неба,щек,языка
   - Носовой полости
4. **Нерубцовая алопеция** : диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствии следующих причин, таких как: очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа, андрогенная)
5. **Артрит:**

- Синовит с участием ≥ 2 суставов, характеризующийся отеком или выпотом или
- Болезненность ≥ 2 суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин

6.Серозит:
- Типичный плеврит в течение более 1 дня или шум трения плевры
- Типичная перикардиальная
- Типичная перикардиальная боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) в течение более 1 дня или
- Перикадиальный выпот или
- Шум трения перикарда или
- Электрокардиографические признаки перикардита (в отсутствии таких причин как: инфекция, уремия, перикардит Дресслера)

7. Поражение почек:
- Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче, более 500 мг белка за 24 часа или
- Эритроциты в моче ≥5 или цилиндры в моче ≥5

8. Нейропсихические поражения:
- Эпилептический приступ
- Психоз
- Моно-/полиневрит (в отсутствии таких причин как первичный васкулит)
- Миелит
- Патология черепно-мозговых нервов/ периферическая нейропатия (в отсутствии других причин: первичный васкулит, инфекция, сахарный диабет)
- Острое нарушение сознания (в отсутствии других причин: токсических/ метаболических, уремии, лекарственных)

9. Гемолитическая анемия

10. Лейкопения (< 4,0x10 9/ л по крайней мере 1 раз) (в отсутствии других причин: Синдром Фелти, лекарства и портальная гипертензия) или
Лимфопения (< 1,0x10 9/л по крайней мере 1 раз) (в отсутствии других причин: кортикостероиды,лекарства,инфекция)

11. Тромбоцитопения: < 100x10 9/л по крайней мере 1 раз (в отсутствии других причин: лекарства, портальная гипертензия, тромбоцитопеническая пурпура)

Иммунологические критерии:
1. **Антинуклеарные антитела** выше уровня диапазона референс лаборатории
2. **Анти-ДНК** выше уровня диапазона референс лаборатории или более 2-кратного увеличения методом ELISA
3. Анти-SM (наличие антител к ядерному антигену SM)
4. Антифосфолипидные антитела , определенные любым из следующих способов: положительный волчаночный антикоагулянт, ложноположительная реакция Вассермана, средний или высокий титр антител к кардиолипину (IgA,IgG,IgM), положительный тест на анти-B2-гликопротеин (IgA,IgG,IgM)
5. **Низкий комплемент: C3,C4,CH 50**
6. **Положительная реакция Кумбса** (при отсутствии гемолитической анемии)

Достоверный диагноз СКВ при наличии 4 критериев: должен присутствовать 1 клинический +1 иммунологический или морфологические признаки люпус-нефрита + антинуклеарные антитела/анти-ДНК.

Итого критериев: __ клинических,____ иммунологических.

'

Список использованной литературы.

.

'

'

1.Wallace D.J. The history of antimalarials.Lupus,1996,5 (suppl.),S2-S3.
2. Avina-Zubieta J.A.,Galindo-Rodriguez G., Newman S. et al. Long term effectiveness of Antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57: 582-7.
3. Клюквина Н.Г.,Насонов Е.Л. Применение аминохинолиновых препаратов в ревматологии,Русский мед.журнал,2009, 17(3),165-9.
4. Picot S. Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. J.Infect.Dis. 1991, 164,830-831.
5.Sperber K.,Quaraishi H.,Kalb T.H. et al. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukine 1 alpha and interlukine 6 in human monocyte and T cell.J.Rheum,1993,20:803-808.
6. Sacre K.,Criswell L.A.,McCune J.M. Hydroxychloroquine is assotiaded with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor- alpha production by plasmacytoid cells in systemic lupus erythematosus. Arthr Res Therapy,2012,14(3),R 155.
7. Castedoat-Chalumean N.,Dunoque B.,Morel N. et al. Hydroxychloroquine: a multifaceted therapy in lupus . Presse Med,2014,43,167-180. doi: 10.1016 / j.lpm.2014.P03.007
8. Rainsford K.D.,Parke A.,Clifford-Rashotte M. et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and related diseases. Inflammopharmacology, 2015,23(5),231-269.
9. Silva J.C.,Mariz H.A.,Oliveira P.S. et al. Hydroxychloroquine decreases Th-17 –related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Clinics (San Paulo), 2013,68 (6):766-71.
10.Tam L.S.,Gladman D.D.,Hallett D. et al. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol., 2000, 27(9), 2142-2145.
11.Morris S.J., Wasko M.C.,Antohe J.L. . et al. Hydroxychloroquine use associated with improvment in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. Arthr Care Res (Hoboken), 2011,63(4), 530-534. doi: 10.1002/acr.20393
12.Pareek A.,Chandurkar N.,Thulaseedharan N.V. . et al. Efficacy and safety of fixed dose combination of atorvastatin and hydroxychloroquine: a randomized, double-blind comparison with atorvastatin alone among Indian patients with dyslipidemia. Curr Med Res Opin. 2015,31(11),2105-17. doi: 10.1185/03007995.2015.1087989
13. Charles-Schoerman C., Wang X., Lee Y.Y. et al. Association of Triple therapy with Improvement in cholesterol profiles over two year follow-up in the TEAR trial. Arthr Rheum,2015, nov.25. doi: 10.1002/art.39502
14.Desai R.J., Eddings W, Liao K.P. . et al. DMARD use and risk of incindent hyperlipidemia in patients with early rheumatoid arthritis. Arthr Care Research, 2015,67,457-466.
15. Kerr g.,Aujero M.,Richards J. et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. Athr Care Res (Hoboken), 2014,66(11),1619-26. doi: 10.1002/acr.22341
16.Virdis A., Tani C., Duranti E. et al. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther,2015,17,277/ doi: 10.1186/s 13075-015-0790-3
17.Achunhan S.,Ahlunalia J., Shafig N. . et al. Hydroxychloroquine efficacy as an antiplatelet agent study in healthy volunteers: a proof of concept study. Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20(2),174-80. doi:10.1177/1074248414546324
18. Sharma T.S.,Wasko M.C.,Nang X. et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. J Am Heart Assoc., 2016,5(1). Pii: e 00
19.Wasko M.C.,Hubert H.B., Ligala V.B. et al. . Hydroxychloroquine and risk of diabetes in

patients with rheumatoid arthritis. JAMA ,2007, 298,187-193.
20. Penn S.K., Kao A.H., Schott L.L. . et al. Hydroxychloroquine and glyctmia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. J Rheum,2010,37(6).1136-42. doi: 10.3899/jrheum.09094
21. Rekedal L.R.,Massarotti E.,Garg R. . et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. Arthr Rheum,2010,62(12),3569-73.doi: 10.1002/art.27703
22. Solomon D.H., Massarotti E., Garg R. . et al. Association between DMARD and diabetes Risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. JAMA,2011,305(24),2525-31. doi:10.1001/jama.2011.878
23. Solomon D.H., Garg R. . et al. Effect of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and lipid parametes in rheumatoid arthritis patients without diabetes mellitus: a randomized, blinded crossover trial. Arthr Care Res (Hoboken),2014,66(8)<1246-51/
24.Chen Y.M.,Lin C.H.,Lan T.H. . et al. . Hydroxychloroquine reduces risc of incident diabetes mellitus in lupus patients in dose-dependent manner: a population- based cohort study. Rheumatology (Oxford), 2015,54(7),1244-9.doi:10.1093/rheumatology/keu 451
25.Насонов Е.Л.,Каратеев Д.Е.,Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. Ревматология. Национальное руководство.Под редакцией Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2008,290-331.
26. Ревматология. Клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л.Насонова. Москва, ГЭОТАР-Медиа,2010 , 133-134,141-142.
27. Каратеев Д.Е.,Олюнин Ю.А.,Лучихина Е.Л.Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010- шаг вперед к ранней диагностике.Научно-практическая ревматология,2011,1,10-15
28. Van der Heijde D.M.,van Riel P.L.,Nuver-Zwart I.H. . et al. Effect of hydroxychloroquine and sulfasalasine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet, 1989, 1(8646):1036-8.
29. O' Dell J.R. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine, and methotrexate. Clin.Exp.Rheumatol.,1999,17,53-8/
30. O' Dell J.R., Leff R., PaulsenG. et al.Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of three medications:results of a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr.Reum.,2002,46,5,1164-1170.
31. Cummins L.,Katikireddi V.S.,Shankaranaraijana S. . et al. Safety and retention of combination triple disease-modifying anti-rheumatic drugs in new-onset rheumatoid arthritis. Intern .Med.J.,2015,45(12),1266-73.doi:10.1111/imj.12896
32.Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р.,Насонов Е.Л. Место плаквенила в современной терапии ревматодного артрита. Русский медицинский журнал,2009,17(3),487-490.
33.. Tsakonas E.,Fitzgerald A.A., Fitzgerald M.A. et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. J.Rheum.,2000,27(3), 623-628.
34. Hurst S.,Kallan M.J.,Wolf F.J. et al. Methotrexate, hydroxychloroquine and intramuscular gold in rheumatoid arthritis: relative area under the curve effectivness and sequence effects. J.Rheum.,2002,29,1639-1645.
35. Das S.K., Pareek A.,Mathur D.S. et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial: an Indian experience. Curr.Med.Res.Opin., 2007,23,2227-2234.
36.De Jong P.H.,Hazes J.M.,Barenndregt P.J. et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. Ann Rheum Dis. 2013; 72(1):72-8
37. Moreland L.W., O' Dell J.R., Paulus H. et al. TEAR : treatment of early aggressive RA; A

Randomized,double-blind,2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. Arthritis Rheum.,2012;64(9) 2824-35.
38. O' Dell J.R., Mikuls T.R. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. New Engl J Med, 2013,369,307-18. doi: 10.1056/NEJMoa.1303006.
39. Karlsson J.A., Neovins M.,Nilsson J.A. . et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomized, controlled, SWEFOT trial. Ann Rheum Dis,2013,72(12), 1927-33.
40.Saag K.G.,Teng G.G.,Patkar N.M. et al. «American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis». Arthr. Care and Res.,2008,59:762-784.
41. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Ред.академика РАМН Е.Л.Насонова.ИМА ПРЕСС,Москва,2013,стр.549.
42.Smolen J.,Aletaha D.,Bijsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. AnnRheum Dis,2010,69(4),631-7. doi: 10.1136/ard.2009.12319.
43.Насонов Е.Л.,Мазуров В.И.,Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014.Научно-практ.ревмат.,2014,5 (52),477-494
44. Балабанова Р.М.,Гукасян Д.А.,Шахраманова Е.Л.,Горячев Д.В.Эффективность и безопасность гидроксихлорохина иммарда при РА по данным открытого неконтролируемого исследования в амбулаторной практике. Научно-практ. ревмат., 2012,6,42- 4
45.Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка. Ревматология. Национальное руководство.Под редакцией Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2008,419-446.
46. Bertsias G., Ioannidis J.,Boletis J. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus . Report of Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann.Rheum.Dis.,2008,67:195-205.
47.Mosca M., Tani C., Aringer M. et al. European League Against Rheumatis recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann.Rheum.Dis., 2010; 69(7): 1269-1274.
48. Клюквина Н.Г.,Насонов Е.Л. Аминохинолиновые производные при системной красной волчанке:новые перспективы. Русский медицинский журнал,2012; 20(7); 360-366.
49. Соловьев С.К.,Асеева Е.А. Системная красная волчанка. Современные критерии диагноза, мониторинг активности и рекомендации по терапии. Пособие для врачей. Под ред. Насонова Е.Л. Киев. Морион; 2013.,47 стр.
50. Соловьев С.К.,Асеева Е.А.,Попкова Т.В. и др. Стратегия лечения красной волчанки «до достижения цели» (Treat to Target SLE)/Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов.Научно-практ.ревматология,2015,(53) 1, 9-16.
51. Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casls M.,Brito-Zeron P. et al. Clinical efficasy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus ; a systemic review. Ann.Rheum.Dis., 2010, 69,20-28.
9-16.
52. .Fessler B.,Alarcon G., 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.
53.Akhavan P.S.,Su J.,Lou W. et al. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheum, 2013,

40(6): 831-41.
54. Alarcon G., McGwin G.,Bertoli A. et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus, date from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). Ann.Rheum.Dis.,2007,66,1168-1172
55. Ruiz-Irastorza G.,Egurbide M.,Pijoan J. et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus, 2006, 15, 577-583.
56. Costedoat-Chalumeau N., Galicier L., Aumaitre O. et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus, results of a French multicentre controlled trial (PLUS study). Ann. Rheum.Dis., 2013,72(11), 1786-92.Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202322.
57. Carmichael S.J., Day R.O.,Tett S.E. A cross-sectional study of hydroxychloroquine concentrations and effects in people with systemic lupus erythematosus. Intern Med J, 2013,43(5), 547-53.
58. Durcan L.,Clarke W.A.,Magder L.S. et al. Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus clarifying dosing controversies and improving adherence. J Rheum, 42(11),2092-7.
59.Costedoat-Chalumeau N.,Amoura Z. et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases, a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. Arthritis Rheum.,2003,48,3207-3211.
60. Motta M., Tincani A. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. J.Perinatol., 2005,25,86-89.
61. Clowse M.,Magder L.,Witter F. et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthr.Rheumat.,2006, 54,3640-3647.
62. Costedoat-Chalumeau N., Dunogue B., Morel N. et al. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. Presse Med., 2014,43(6): 167-80
63. Desai R.J.,Huybrechts K.F.,Bateman B.T. et al. Patterns and secular trends in use of immunomodulatory agents during pregnancy in women with rheumatologic conditions. Arthr Rheum,2015, nov.25 doi:10.1002/art.33521
64 Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Фармакотерапия системной красной волчанки: современные рекомендации. РМЖ,2010,18(18),1108-13.
65. Casado E.,Gratacos J.,Tolosa C. et al. Antimalarial myopathy : an underdiagnosed complication ? Prospective longitudinal study of 119 hatients. Ann Rheumat Dis, 2006, 65:385-90.
66. Costedoat-Chalumeau N., Hulot J., Amoura Z. Et al. Heart conduction disoders related to antimalarials toxicity, an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. Rheumatology (Oxford), 2007,46,808-10.
67. Wozniacka A.,Cygankiewicz I., Chudzik M. et al.The cardiac safety of chloroquine Phosphate treatment in hatients with systemic lupus erythematosus, the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. Lupus,2006,15,521-25.
.

.