

ZDUN, Sylwia, WALCZAK, Klaudia, GAWEL, Weronika, WESOŁOWSKA, Zuzanna, JĘDRUSZCZAK, Przemysław, GRZYWNA, Natalia, NEMECZEK, Sylwia, MERKISZ, Konrad, GRZYBOWSKI, Jakub & WALCZAK, Patrycja. Side effects of long-term treatment with chloroquine for rheumatoid arthritis - a review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):165-171. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.023>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41362>
<https://zenodo.org/record/7489725>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors. 2022. This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 11.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 28.12.2022.

Side effects of long-term treatment with chloroquine for rheumatoid arthritis - a review of the literature Skutki uboczne długotrwałego leczenia chlorochiną reumatoidalnego zapalenia stawów - przegląd literatury

Sylwia Zdun

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-5359-3618> | sylwiazdun15@gmail.com

Klaudia Walczak

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-5156-2260> | klaudia.walczak100@gmail.com

Weronika Gaweł

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0003-4451-3193> | weronikam.gawel@gmail.com

Zuzanna Wesołowska

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-2344-1696> | wesolowska.zuzanna99@gmail.com

Przemysław Jędruszcak

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-9248-4908> | jeremskij@gmail.com

Natalia Grzywna

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0001-9132-5326> | nataliaa.grzywna@gmail.com

Sylwia Nemeček

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-2936-1822> | sylwianem@gmail.com

Konrad Merkisz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-3533-2967> | konrad.merkisz@gmail.com

Jakub Grzybowski

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-2110-7304> | grzybowski.jakub00@gmail.com

Patrycja Walczak

Student Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-4151-9170> | walczakpatrycja106@gmail.com

Abstract

Background: Chloroquine is a 4-aminoquinoline derivative. Initially the substance was used as an antimalarial drug, but now chloroquine is also used to treat connective tissue diseases. It is a widely used drug in rheumatological diseases, especially in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A number of side effects have been reported in the public literature among patients using this drug. This article reviews side effects during long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: A review of the literature available in the PubMed database was performed, using the key words: "Chloroquin" ; "Chloroquin rheumatoid" ; "Chloroquin toxicity" ; "Chloroquine" ; "Chloroquine rheumatoid" ; "Chloroquine toxicity".

Results: Chloroquine is a quinine derivative, originally used in the prevention and treatment of malaria. It is now being successfully used to treat patients with certain connective tissue diseases, including rheumatoid arthritis. A number of publications have described various side effects of this drug. Serious and major problems arise from the drug's toxicity with long-term use, such as in the treatment of rheumatoid arthritis. Long-term use of the drug results in retinopathy and cardiotoxicity (conduction disturbances, cardiomyopathy). The available literature also mentions neuromyotoxicity which is rarely reported by patients.

Conclusion: Long-term use of chloroquine carries serious side effects. The main complications of long-term use of the drug affect the visual, cardiovascular and nervous systems. The use of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis should emphasize the need for accurate dosing and periodic cardiovascular, ophthalmologic and neurologic monitoring.

Keywords: Chloroquin; Chloroquin rheumatoid; Chloroquin toxicity; Chloroquine; Chloroquine rheumatoid; Chloroquine toxicity.

Abstrakt

Wstęp: Chlorochina jest to pochodna 4-aminochinoliny. Początkowo substancję stosowano jako lek przeciwmalaryczny, obecnie chlorochina jest również używana w leczeniu chorób tkanki łącznej. Jest szeroko stosowanym lekiem w chorobach reumatologicznych, szczególnie w reumatoidalnym zapaleniu stawów i toczniu rumieniowatym układowym. W ogólnodostępnej literaturze opisano szereg działań niepożądanych wśród pacjentów stosujących ten lek. W tym artykule przeprowadzono przegląd skutków ubocznych podczas długotrwałego leczenia pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów.

Materiały i dowody: Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając słów kluczy: "Chloroquin" ; "Chloroquin rheumatoid" ; "Chloroquin toxicity" ; "Chloroquine" ; "Chloroquine rheumatoid" ; "Chloroquine toxicity".

Wyniki: Chlorochina jest to pochodna chininy, pierwotnie stosowana w profilaktyce i leczeniu malarii. Obecnie jest z powodzeniem używana w leczeniu chorych na niektóre choroby tkanki łącznej, w tym reumatoidalne zapalenie stawów. W wielu publikacjach opisano różne skutki uboczne stosowania tego leku. Poważne i główne problemy wynikają z toksyczności leku przy jego długotrwałym stosowaniu, takim jak w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Długoterminowe zażywanie leku skutkuje retinopatią i kardiotoxycywnością (zaburzenia przewodzenia, kardiomiopatia). Dostępna literatura wspomina też o neuromiotoksyczności która jest rzadko zgłaszana przez pacjentów.

Podsumowanie: Długotrwałe stosowanie chlorochiny niesie za sobą poważne skutki uboczne. Główne powikłania długotrwałego stosowania leku dotyczą układ wzrokowy, sercowo-naczyniowy i nerwowy. W przypadku stosowania chlorochiny u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów należy podkreślić konieczność dokładnego dawkowania i okresowych kontroli kardiologicznych, okulistycznych i neurologicznych.

Słowa kluczowe: Chloroquin; Chloroquin rheumatoid; Chloroquin toxicity; Chloroquine; Chloroquine rheumatoid; Chloroquine toxicity

Wprowadzenie

Chlorochina i hydroksychlorochina są szeroko stosowane w długotrwałym leczeniu chorób tkanki łącznej i zwykle uważane za bezpieczne.

Chlorochina to lek pierwotniakobójczy. Jest to skuteczny środek w leczeniu zimnicy wywołanej przez *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* i szczepy *P. falciparum*. [1] Pierwszy raz została użyta do zwalczania infekcji *Plasmodium falciparum* około 400 lat temu. [2] W 1951 roku wykryto, że leki przeciwmalaryczne są użytecznymi środkami w leczeniu chorób tkanki łącznej. [4] Lek jest z powodzeniem wykorzystywany w leczeniu chorób reumatologicznych, jest szeroko stosowany w długotrwałym leczeniu chorób tkanki łącznej i zwykle uważany za bezpieczny. [1, 37] Lek jest dobrze tolerowany i rzadko konieczne jest odstawienie z powodu niepożądanego reakcji ogólnoustrojowej. [6] Obserwuje się korzystny efekt leczniczy u 60-70% leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz u niektórych osób leczonych z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Chlorochinę można stosować w dermatologii i reumatologii jako środek przeciwzapalny w kolagenozach i chorobach przebiegających z nadwrażliwością na światło. [1] W chorobach tkanki łącznej rolą terapeutyczną chlorochiny jest działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Ten efekt jest uzyskany poprzez upośledzenie funkcji układu lizosomalnego oraz zmniejszenie poziomu krążących cytokin prozapalnych, hamowanie proliferacji komórek T, blokowanie receptorów Toll-podobnych oraz hamowanie autofagii. [2] Toksyczność leku wynika z jego kumulacji w tkankach. Chlorochina osiąga duże stężenie w tkankach i narządach - nerkach, wątrobie, płucach, śledzionie, leukocytach oraz melanocytach oka i skóry. W mózgu wykrywane jest stężenie 10-30 razy większe niż w osoczu. [1] Autorzy prac wykazują szereg powikłań, mimo że lek jest uznawany za substancję dobrze tolerowaną. [3] Chlorochina jest uważana za bezpieczny lek o niskiej częstości występowania działań niepożądanych. Skutki uboczne jednak istnieją i mogą ogromnie wpłynąć na życie pacjenta. [2] Krótkotrwała toksyczność obejmuje zaburzenia żołądkowo-jelitowe i oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej, reakcje dermatologiczne i zdarzenia neuropsychiatryczne. Długotrwała toksyczność obejmują retinopatię, neuromiotoksyczność (zapalenie mięśni i osłabienie mięśni, osłabienie kończyn i pseudoparkinsonizm) i kardiotoxycywność (zaburzenia przewodzenia, kardiomiopatia). Zgony z przedawkowania chlorochiny najczęściej wynikają z zapaści sercowo-naczyniowej. [3]

I. Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przegląd działań niepożądanych występujących u pacjentów długotrwale stosujących ten lek w reumatoidalnym zapaleniu stawów, oraz wskazanie metod zapobiegającym skutkom ubocznym i obniżeniu jakości życia pacjenta.

II. Materiał i metody

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając słów kluczy: "Chloroquin", "Chloroquin rheumatoid", "Chloroquin toxicity", "Chloroquine", "Chloroquine rheumatoid", "Chloroquine toxicity".

III. Wyniki

1. Długotrwale stosowanie chlorochiny w RZS i retinotoksyczność

Nieodwracalnie toksyczne działanie chlorochiny na siatkówkę oka jest rzadką chorobą jatrogeną. [6,7] Wykazano że chlorochina, stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jest toksyczna dla siatkówki. Jednak podstawowe mechanizmy działania na siatkówkę pozostają niejasne. [14] Uważa się, że toksyczne skutki uboczne są spowodowane gromadzeniem się chlorochiny w melaninie oka. [16] Wykazano również, że pacjenci długotrwale leczeni chlorochiną mają znacznie niższe pomiary grubości RNFL (grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki) niż osoby zdrowe, a utrata RNFL jest skorelowana z dzienną dawką chlorochiny. [22] Częstość występowania retinopatii waha się od 0,001 do 40% w zależności od zastosowanych kryteriów. [11]

Wystąpienie toksycznej retinopatii jest zależne od dziennej dawki leku, występuje przy zażywaniu dawek wyższych niż zalecane. [5,6,7] Zalecana dzienna dawka chlorochiny w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi 250 mg. [1] Poważne zaburzenia widzenia związane z chlorochiną występują rzadko jeśli dawka dobową nie przekracza 250 mg. [26] Przy obliczaniu dziennej dawki leku u wszystkich pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów należy stosować beztłuszczową masę ciała, ponieważ toksyczność jest związana z dawką obliczoną według rzeczywistej wagi. [9,10]

Toksyczność zależy również od czasu stosowania leku. [6] W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lek należy stosować przez kilka tygodni. By osiągnąć maksymalne działanie leku w terapii konieczne jest kilkumiesięczne leczenie. W przypadku braku poprawy po pół roku stosowania, lek należy odstawić. [1] Nie zaleca się obliczania skumulowanej dawki chlorochiny w celu ustalenia ryzyka toksyczności. [10]

Niewydolność nerek i stosowanie tamoksyfenu są udowodnionymi czynnikami ryzyka powikłań ocznych u tych pacjentów. [10] Oczne działania niepożądane chlorochiny występują częściej u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, u których występuje obniżony klirens kreatyniny. Stosowanie leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinno budzić obawy. [18]

Retinopatia jest także związana ze starszym wiekiem chorych. [12] Leczenie chlorochiną reumatoidalnego zapalenia stawów, jeśli nie występuje jakakolwiek inna choroba która może powodować retinopatię, wiąże się z nieistotnym ryzykiem u dorosłych pacjentów w wieku poniżej 50 lat. Pacjenci ci mogą być badani rzadziej przez okulistę. Starsi pacjenci wymagają regularnych kontroli okulistycznych. [13]

Nie stwierdza się korelacji między retinopatią a płcią chorego. [11]

Do działań niepożądanych dotyczących oczu zalicza się: światłowstręt, zwyrodnienie rogówki, zaćmę, porażenie mięśni gałki ocznej, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, toksyczną makulopatię i zapalenie nerwu wzrokowego. [8] Zaleca się rutynowe badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6 miesięcy. [11]

Nieodwracalnym zmianom siatkówki - retinopatii toksycznej, spowodowanej zażywaniem leków przeciwmalarycznym można zapobiec przez rozsądne dzienne dawkowanie i regularne okulistyczne badania przesiewowe. [4,6,10] Terapia lekami przeciwmalarycznymi wymaga monitorowania, aby uniknąć uszkodzeń siatkówki, które mogą prowadzić do ślepoty. Odpowiednie badania powinny być wykonywane regularnie, aby zdecydować, czy zmniejszać, czy zaprzestać leczenia, gdy uszkodzenie jest nadal łagodne, przedkliniczne lub jeszcze odwracalne. [19]

Do badań które wykorzystuje się do oceny działań niepożądanych chlorochiny na oczy zalicza się: pełne badanie okulistyczne z naciskiem na biomikroskopię i pośrednią oftalmoskopię obuoczną, ocena ostrości wzroku, badanie dna oka przez rozszerzoną źrenicę, komputerowe badanie pola widzenia, badanie siatką Amslera, badanie widzenia barw, badanie elektrofizjologiczne, polarymetryczne i optyczna tomografia koherencyjna. [8,21,24] Przerzedzenie RNFL (grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki) może być użytecznym objawem wczesnej retinopatii chlorochinowej. [24]

W przypadku pogorszenia wzroku nie obserwuje się poprawy po zaprzestaniu leczenia farmakologicznego chlorochiną. [9] Mimo odstawienia chlorochiny wzrok pacjentów się nie poprawia. [15] U takich chorych obserwuje się zanikowe zmiany nabolka barwnikowego siatkówki i mroczki okołosrodkowe w badaniu środkowego pola widzenia. [25] Funkcje wzrokowe mogą się pogorszyć mimo zaprzestania leczenia chlorochiną. Opisano przypadek opóźnionej retinopatii chlorochinowej. Wystąpiła u pacjenta siedem lat po zaprzestaniu leczenia chlorochiną reumatoidalnego zapalenia stawów. U takich pacjentów, zagrożonych retinopatią chlorochinową o opóźnionym początku po odstawieniu leku należy kontynuować okresowe badania oftalmoskopowe oraz badania czynnościowe, takie jak elektrookulogram i pole widzenia. [23] Zalecenia

Amerykańskiej Akademii Okulistycznej z marca 2016 roku przestrzegają przed podejmowaniem przedwczesnej decyzji o odstawieniu leków, zwłaszcza w świetle najnowszych badań nad ich korzystnym działaniem ogólnoustrojowym. [10] Niewielkie skutki uboczne, które może powodować chlorochina, przeważają nad jej wartością terapeutyczną. [17]

2. Długotrwałe stosowanie chlorochiny w RZS i kardiotoxyczość

Kardiotoxyczość leków przeciwmalarycznych występuje rzadko, ale w niektórych przypadkach może być ciężka i nieodwracalna. [31,39] Pierwszy przypadek przewlekłej kardiotoxyczości wywołanej lekiem przeciwmalarycznym odnotowano w 1971 roku. [33] Toksyczna miopatia wywołana lekami przeciwmalarycznymi obejmuje zaburzenia przewodzenia (blok odnogi pęczka Hisa, blok przedsionkowo-komorowy III stopnia z omdleniami wymagającymi wszczęcia stymulatora) oraz kardiomiopatię przerostową, restrykcyjną i zastoinową niewydolnością serca. [31,33,36,39] Najczęściej kardiotoxyczość chlorochiny powoduje poważne i nieodwracalne uszkodzenie serca, w tym przegrody międzykomorowej co wyjaśnia ryzyko wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego. [33,34] U tych pacjentów mogą występować epizody omdlenia z powodu bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia potwierdzonego badaniem EKG, których zmiany uznawane są za nieodwracalne i zalecane jest wszczęcie stymulatora na stałe. Objawy kliniczne kardiotoxyczości są niespecyficzne, dlatego identyfikacja i obserwacja potencjalnie dotkniętych pacjentów ma ogromne znaczenie. [34]

Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi wśród pacjentów z kardiotoxyczością chlorochiny są zaburzenia przewodzenia, które dotyczą 85% pacjentów. Inne zdarzenia niepożądane dotyczące serca obejmują przerost komór (22%), hipokinezę (9,4%), niewydolność serca (26,8%), tętnicze nadciśnienie płucne (3,9%) i dysfunkcję zastawek (7,1%). Zauważono że zaburzenia przewodzenia mogą być początkowymi objawami toksyczości i są potencjalnie nieodwracalne. Dlatego konieczne jest przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia objawów ze strony serca. [37]

Większość skutków toksycznych występuje przy wysokich stężeniach dawek, po długotrwałym podawaniu leku lub w kontekście skojarzeń leków. [35,36]

Czynnikami które wpływają na kardiotoxyczość chlorochiny są płeć męska, jednoczesne stosowanie NLPZ, podeszły wiek i wcześniejsze rozpoznanie kardiotoxyczości związanej z lekami. [32]

Lek może wykazywać działanie proarytmiczne, jak również antyarytmiczne, wynikające z hamowania kanałów jonowych, w tym kanałów Na⁺, Ca²⁺ i K⁺. [27,29] Również chlorochina zmniejsza kurczliwość serca, wykazując cechy blokowania kanałów wielojonowych. [28] Chlorochina ma trzy główne działania na układ sercowo-naczyniowy: stabilizator błony, bezpośrednie ujemne działanie inotropowe i bezpośrednio rozszerzenie naczyń tętniczych. Przy jej stosowaniu częściej dochodzi do zaburzeń rytmu i przewodzenia, miokardiopatii, oraz wstrząsów wazoplegicznych. [29] Lek ten wywiera również częściowe działanie wagołityczne, dzięki działaniu antagonisty receptora muskarynowego. Chlorochina zakłóca również typowy przebieg autofagii, co może pogorszyć uszkodzenie niedokrwienne, reperfuzyjne lub przebudowę pozawałową. [35] Toksyczość chlorochiny charakteryzuje się połączeniem ostrych skutków sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń elektrolitowych z wynikającymi z nich zaburzeniami rytmu serca co skutkuje znaczną chorobowością i śmiertelnością. Ciężka toksyczość wiąże się z 10-30% śmiertelnością z powodu połączenia bezpośrednich skutków sercowo-naczyniowych i zaburzeń elektrolitowych z wynikającymi z tego zaburzeniami rytmu. [27]

Potwierdzenie rozpoznania tej toksycznej choroby spichrzeniowej wymaga badania histologicznego mięśnia sercowego w połączeniu z mikroskopem elektronowym. [39,40]

Chlorochina może być ważną, nieoczekiwaną przyczyną dysfunkcji serca u pacjentów z chorobą reumatologiczną. [30] Okresowe badania serca, w tym EKG są uzasadnione u pacjentów leczonych lekami przeciwmalarycznymi. [33] Biopsję endomiokardialną należy rozważyć na wczesnym etapie diagnostyki i leczenia. [30] Podstępny charakter tych powikłań wymusza czujność podczas stosowania długotrwałego leczenia lekami przeciwmalarycznymi. [31]

3. Długotrwałe stosowanie chlorochiny w RZS i neuromiotoksyczość

Chlorochina jest neuromiotoksyną, która oddziałuje na nerwy oraz mięśnie sercowe i szkieletowe. [43] Wiadomo że chlorochina zakłóca funkcje lizosomów w komórkach nerwowych i mięśniowych. [45] Z neurotoksykologicznego punktu widzenia chlorochina może mieć wpływ na nerwy obwodowe, mięśnie, połączenia nerwowo-mięśniowe i ośrodkowy układ nerwowy. [42] W mikroskopii elektronowej możliwe jest uwidocznienie nagromadzenia krzywoliniowych ciałek cytoplazmatycznych, które są specyficzne dla uszkodzeń miocytów wywołanych przez leki przeciwmalaryczne i są nieobecne we wszystkich innych chorobach mięśni, z wyjątkiem neuronalnej lipofuscynozy ceroidowej. [38]

Głównymi działaniami niepożądanymi na mięśnie szkieletowe wśród pacjentów stosujących chlorochinę jest osłabienie mięśni oraz podwyższony poziom enzymów mięśniowych (aldolazy, fosfokinazy kreatynowej i dehydrogenazy mleczanowej). Wykazano że przewlekłe stosowanie leku może stwarzać ryzyko wystąpienia miopatii polekowej. [44] Możliwymi działaniami jest również neuropatia obwodowa i niedowład mięśniowy.

Częstość występowania miopatii wynosi 13,5% wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących chlorochinę przez minimum pół roku. Wiek powyżej 60 lat, czas stosowania chlorochiny powyżej 5 lat i aktualna dawka chlorochiny $\geq 2,5$ mg/kg IBW/dzień są czynnikami ryzyka miopatii. [20]

Oslabienie mięśni jest najczęstszym powikłaniem przewlekłego stosowania chlorochiny w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. [44] Opisano przypadek 59-letniej kobiety z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonej prednizonem i 250 mg chlorochiny dziennie. Wystąpiła poprawa objawów stawowych, ale zaczęło się postępujące osłabienie kończyn dolnych i ramion. Wykonano elektromiografię która wykazała nieprawidłowości. Biopsja mięśnia dwugłowego ramienia wykazała wakuole otoczone zasadochłonnym obrzeżem, różnice w średnicy włókien, włókna zanikowe. Chlorochinę w leczeniu wycofano, ale nie zaobserwowano znaczącej poprawy objawów w momencie przerwania obserwacji. Kobieta zmarła z powodu niewydolności serca. Lek był podawany w dawkach terapeutycznych i tylko przez krótki czas. [45]

Neuropatia obwodowa jest możliwym powikłaniem długotrwałego stosowania chlorochiny w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Opisano przypadki czterech pacjentów w których wystąpiły epizody neuropatii obwodowej po długotrwałym leczeniu chlorochiną. Toksyczna reakcja polegała na obustronnej utracie odruchów kolanowych i skokowych oraz osłabieniu mięśnia czworogłowego uda. [41] Stopniowy powrót do normy chorych nastąpił po odstawieniu chlorochiny. [41,43]

Niedowład mięśniowy również może być powikłaniem przewlekłego stosowania leku. W literaturze opisano przypadek kobiety zgłaszającej w wywiadzie kilkumiesięczny postępujący niedowład czterokończynowy odcinka bliższego z całkowitym zniesieniem odruchów. W elektromiogramie wykonanym u pacjentki była widoczna mieszana polineuropatia czuciowo-ruchowa. Wykonano biopsję mięśnia, w której uwidoczniło się miopatię wakuolową ze zgromadzeniem fagolizosomów, lipidów, lipofuscyny i mielinowych ciałek krzywoliniowych. Wynik biopsji sugerował miopatię spowodowaną chlorochiną. [42]

Terapia chlorochiną może manifestować się podobnie jak choroba Fabry'ego i często skutkuje podobnymi objawami klinicznymi. Opisano przypadek 56-letniej kobiety z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczoną chlorochiną, u której rozwinęło się osłabienie mięśni i niewydolność nerek. Wykonano biopsję nerki którą początkowo błędnie zinterpretowano jako chorobę Fabry'ego. Po biopsji mięśnia, ocenie genetycznej i enzymatycznej oraz wykonaniu dodatkowej biopsji nerki ustalono rozpoznanie toksyczności chlorochiny. Rok po odstawieniu chlorochiny u kobiety dysfunkcja nerek i mięśni poprawiła się. [46]

Po zaprzestaniu leczenia chlorochiną następuje korzystna progresja choroby neuromiotoksycznej. [42] Po odstawieniu leku pacjenci zgłaszają poprawę objawów nerwowo-mięśniowych. [45] Ważne jest ustalenie historii przyjmowania tego leku przez chorego. W przypadku niepokojących objawów należy przeprowadzić badanie elektromiograficzne najbardziej proksymalnych mięśni w celu wykrycia wzorca miogenicznego i tę samą eksplorację należy zastosować w przypadku mięśni dystalnych w celu ujawnienia wzorca neurogennego. [42] Ostateczna diagnoza zostanie ustalona na podstawie wykonanej biopsji mięśnia naramiennego. [42]

Podsumowanie

Chlorochina to lek często używany w terapii chorób tkanki łącznej, w tym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Substancja jest uznawana za bezpieczny lek o niskiej częstości występowania działań ubocznych. W ogólnodostępnej literaturze opisano szereg działań niepożądanych. Toksyczność leku wynika z czasu zażywania leku, jej dawki oraz zależy od kumulacji w narządach i tkankach. Do działań spowodowanych długotrwałą toksycznością leku, czyli tak jak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) przyjmujących przewlekłe chlorochinę zalicza się retinopatię, neuromiotoksyczność oraz kardiotoxyczność.

Zalecaniami są przepisywanie rozsądnych dawek leków oraz regularna kontrola pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów przewlekłe stosujących chlorochinę. Wskazane jest okresowe badanie okulistyczne, przesiewowym badanie EKG, do rozważenia w przypadku niepokojących objawów biopsja mięśnia naramiennego. Celem jest zapobiegnięcie trwałych i nieodwracalnych zmian w narządach i obniżeniu jakości życia chorego. Uważne monitorowanie dawki przez reumatologa w połączeniu z odpowiednim badaniem przez okulistę, kardiologa i neurologa może znacznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań.

Bibliografia

1. Chlorochina (chloroquine). indeks.mp.pl [indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=165] (polish).
2. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Mol Med.* 2020 Aug 7;12(8):e12476. doi: 10.15252/emmm.202012476. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32715647; PMCID: PMC7411564.
3. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2021 Jan;59(1):12-23. doi: 10.1080/15563650.2020.1817479. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32960100.
4. Olansky AJ. Antimalarials and ophthalmologic safety. *J Am Acad Dermatol.* 1982 Jan;6(1):19-23. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70002-7. PMID: 7045172.
5. Aylward JM. Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. *J Am Optom Assoc.* 1993 Nov;64(11):787-97. PMID: 8120333.

6. Costedoat-Chalumeau N, Dunogu e B, Leroux G, Morel N, Jallouli M, Le Guern V, Piette JC, Br ezin AP, Melles RB, Marmor MF. A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Dec;49(3):317-26. doi: 10.1007/s12016-015-8469-8. PMID: 25672591.
7. Ferreras A, Pinilla I, Abecia E, Pajar n AB, Honrubia FM. Toxicidad retiniana secundaria a tratamiento con cloroquina [Retinal toxicity following chloroquine therapy]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Feb;82(2):103-8. Spanish. doi: 10.4321/s0365-66912007000200008. PMID: 17323250.
8. Lacava AC. Complica es oculares da terap utica com a cloroquina e derivados [Ocular complications of chloroquine and derivatives therapy]. *Arq Bras Oftalmol*. 2010 Jul-Aug;73(4):384-9. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27492010000400019. PMID: 20944948.
9. Michaelides M, Stover NB, Francis PJ, Weleber RG. Retinal toxicity associated with hydroxychloroquine and chloroquine: risk factors, screening, and progression despite cessation of therapy. *Arch Ophthalmol*. 2011 Jan;129(1):30-9. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.321. PMID: 21220626.
10. Wiacek MP, Bobrowska-Snarska D, Lubiński W, Brzosko M, Modrzejewska M. What is new in recommendations on ophthalmological screening in patients treated with chloroquine and hydroxychloroquine? Update and literature review. *Niger J Clin Pract*. 2017 Aug;20(8):919-923. doi: 10.4103/njcp.njcp_380_16. PMID: 28891533.
11. Puavilai S, Kunavisarut S, Vatanasuk M, Timpatanapong P, Sriwong ST, Janwitayanujit S, Nantiruj K, Totemchokchayakarn K, Ruangkanchanasetr S. Ocular toxicity of chloroquine among Thai patients. *Int J Dermatol*. 1999 Dec;38(12):934-7. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00849.x. PMID: 10632778.
12. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol*. 1985 Aug;12(4):692-4. PMID: 4057189.
13. Elman A, Gullberg R, Nilsson E, Rendahl I, Wachtmeister L. Chloroquine retinopathy in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1976;5(3):161-66. doi: 10.3109/03009747609165456. PMID: 981992.
14. Li X, Fei J, Lei Z, Liu K, Wu J, Meng T, Yu J, Li J. Chloroquine impairs visual transduction via modulation of acid sensing ion channel 1a. *Toxicol Lett*. 2014 Aug 4;228(3):200-6. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.05.008. Epub 2014 May 10. PMID: 24821433.
15. Lai WW, Lam DS. Chloroquine-induced bull's eye maculopathy. *Hong Kong Med J*. 2005 Feb;11(1):55-7. PMID: 15687518.
16. Schroeder RL, Pendleton P, Gerber JP. Physical factors affecting chloroquine binding to melanin. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015 Oct 1;134:8-16. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.06.040. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26141438.
17. Percival SP, Meanock I. Chloroquine: ophthalmological safety, and clinical assessment in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1968 Sep 7;3(5618):579-84. doi: 10.1136/bmj.3.5618.579. PMID: 4875645; PMCID: PMC1991130.
18. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. *J Med Assoc Thai*. 2007 Jan;90(1):52-8. PMID: 17621733.
19. Ingster-Moati I, Bui Quoc E, Crochet M, Orssaud C, Dufier JL, Roche O. Intoxication r tinienne s v re aux anti-palud ens de synth se [Severe chloroquine- and hydroxychloroquine-induced retinopathy]. *J Fr Ophthalmol*. 2006 Jun;29(6):642-50. French. doi: 10.1016/s0181-5512(06)73825-6. PMID: 16885894.
20. Chiowchanwisawakit P, Nilganuwong S, Srinonprasert V, Boonprasert R, Chandranipapongse W, Chatsiricharoenkul S, Katchamart W, Pongnarin P, Danwiriyaikul W, Koolvisoot A, Arromdee E, Ruangvaravate N. Prevalence and risk factors for chloroquine maculopathy and role of plasma chloroquine and desethylchloroquine concentrations in predicting chloroquine maculopathy. *Int J Rheum Dis*. 2013 Feb;16(1):47-55. doi: 10.1111/1756-185X.12029. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23441772.
21. LLOYD LA, HILTZ JW. OCULAR COMPLICATIONS OF CHLOROQUINE THERAPY. *Can Med Assoc J*. 1965 Mar 6;92(10):508-13. PMID: 14275038; PMCID: PMC1928171.
22. Bonanomi MT, Dantas NC, Medeiros FA. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in patients using chloroquine. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar;34(2):130-6. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01167.x. PMID: 16626426.
23. Ehrenfeld M, Neshet R, Merin S. Delayed-onset chloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1986 Apr;70(4):281-3. doi: 10.1136/bjo.70.4.281. PMID: 3964626; PMCID: PMC1040997.
24. Xiaoyun MA, Dongyi HE, Linping HE. Assessing chloroquine toxicity in RA patients using retinal nerve fibre layer thickness, multifocal electroretinography and visual field test. *Br J Ophthalmol*. 2010 Dec;94(12):1632-6. doi: 10.1136/bjo.2009.171082. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20935309.
25. Browning DJ. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. *Am J Ophthalmol*. 2002 May;133(5):649-56. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01392-2. PMID: 11992862.
26. Marks JS. Chloroquine retinopathy: is there a safe daily dose? *Ann Rheum Dis*. 1982 Feb;41(1):52-8. doi: 10.1136/ard.41.1.52. PMID: 7065730; PMCID: PMC1000864.

27. Della Porta A, Bornstein K, Coye A, Montrief T, Long B, Parris MA. Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2020 Oct;38(10):2209-2217. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.030. Epub 2020 Jul 19. PMID: 33071096; PMCID: PMC7369162.
28. Jordaan P, Dumotier B, Traebert M, Miller PE, Ghetti A, Urban L, Abi-Gerges N. Cardiotoxic Potential of Hydroxychloroquine, Chloroquine and Azithromycin in Adult Human Primary Cardiomyocytes. *Toxicol Sci.* 2021 Apr 12;180(2):356-368. doi: 10.1093/toxsci/kfaa194. PMID: 33483756; PMCID: PMC7928616.
29. Queyriaux B, Carlouz R, Perrier E, Micaelli P, Gressard A, Deroche J, Leduc PA, Quiniou G, Burlaton JP. Les effets cardiovasculaires liés à l'utilisation de la chloroquine [Cardiovascular effects linked to the use of chloroquine]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2001 Sep;50(5):285-92. French. doi: 10.1016/s0003-3928(01)00029-4. PMID: 12555589.
30. Veinot JP, Mai KT, Zarychanski R. Chloroquine related cardiac toxicity. *J Rheumatol.* 1998 Jun;25(6):1221-5. PMID: 9632091.
31. El aichaoui S, Amine B, Saoud B, Guedira N, Allali F, Hajjaj-Hassouni N. Bloc auriculoventriculaire complet au cours d'un traitement par chloroquine [Complete auriculoventricular block during chloroquine treatment]. *Rev Med Interne.* 2007 Feb;28(2):134-6. French. doi: 10.1016/j.revmed.2006.10.331. Epub 2006 Nov 13. PMID: 17150283.
32. Cohen IV, Makunts T, Moumedjian T, Issa MA, Abagyan R. Cardiac adverse events associated with chloroquine and hydroxychloroquine exposure in 20 years of drug safety surveillance reports. *Sci Rep.* 2020 Nov 5;10(1):19199. doi: 10.1038/s41598-020-76258-0. PMID: 33154498; PMCID: PMC7644696.
33. Guedira N, Hajjaj-Hassouni N, Srairi JE, el Hassani S, Fellat R, Benomar M. Third-degree atrioventricular block in a patient under chloroquine therapy. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998 Jan;65(1):58-62. PMID: 9523387.
34. Teixeira RA, Martinelli Filho M, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SA. Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol.* 2002 Jul;79(1):85-8. doi: 10.1590/s0066-782x2002001000009. PMID: 12163948.
35. Mubagwa K. Cardiac effects and toxicity of chloroquine: a short update. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106057. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106057. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32565195; PMCID: PMC7303034.
36. Reuss-Borst M, Berner B, Wulf G, Müller GA. Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine. *J Rheumatol.* 1999 Jun;26(6):1394-5. PMID: 10381062.
37. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018 Oct;41(10):919-931. doi: 10.1007/s40264-018-0689-4. PMID: 29858838.
38. Verecke A, Fazakas A, Baló T, Fekete B, Molnár MJ, Karádi I. Chloroquine cardiotoxicity mimicking connective tissue disease heart involvement. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013 Apr;35(2):304-6. doi: 10.3109/08923973.2013.766801. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23409733.
39. Tönnemann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013 Jun;35(3):434-42. doi: 10.3109/08923973.2013.780078. Epub 2013 May 1. PMID: 23635029.
40. Baguet JP, Tremel F, Fabre M. Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart.* 1999 Feb;81(2):221-3. doi: 10.1136/hrt.81.2.221. PMID: 9922366; PMCID: PMC1728937.
41. LOFTUS LR. PERIPHERAL NEUROPATHY FOLLOWING CHLOROQUINE THERAPY. *Can Med Assoc J.* 1963 Nov 2;89(18):917-20. PMID: 14052974; PMCID: PMC1921850.
42. Becerra-Cuñat JL, Coll-Cantí J, Gelpí-Mantius E, Ferrer-Avellí X, Lozano-Sánchez M, Millán-Torné M, Ojanguren I, Ariza A, Olivé A. Miopatía y neuropatía inducida por cloroquina: tetraparesia progresiva con arreflexia que simula una polirradiculoneuropatía. A propósito de dos casos [Chloroquine-induced myopathy and neuropathy: progressive tetraparesis with areflexia that simulates a polyradiculoneuropathy. Two case reports]. *Rev Neurol.* 2003 Mar 16-31;36(6):523-6. Spanish. PMID: 12652413.
43. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, Ratliff NB. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med.* 1987 Mar;82(3):447-55. doi: 10.1016/0002-9343(87)90444-x. PMID: 3826099.
44. Biguetti CC, Junior JFS, Fiedler MW, Marrelli MT, Brotto M. The toxic effects of chloroquine and hydroxychloroquine on skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Mar 23;11(1):6589. doi: 10.1038/s41598-021-86079-4. PMID: 33758324; PMCID: PMC7988151.
45. Nucci A, Queiroz LS, Samara AM. Chloroquine neuromyopathy. *Clin Neuropathol.* 1996 Sep-Oct;15(5):256-8. PMID: 8879864.
46. Albay D, Adler SG, Philipose J, Calescibetta CC, Romansky SG, Cohen AH. Chloroquine-induced lipidosis mimicking Fabry disease. *Mod Pathol.* 2005 May;18(5):733-8. doi: 10.1038/modpathol.3800344. PMID: 15605079.