

ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ПРЕПАРАТОМ АРАВА (ЛЕФЛУНОМИД)

О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Представлены результаты 3-х мес наблюдения 39 летней больной с достоверным (по ACR критериям) диагнозом СКВ, леченной препаратом Арава (лефлуноמיד). После недостаточно эффективной терапии ГК: дексаметазоном внутривенно в суммарной дозе 120 мг и метипредом per os 20мг/сут - был назначен лефлуноמיד (Арава) по схеме: 100мг/сут первые три дня, затем по 20мг/сут. Динамика клинических (артрит, артралгии, капилляриты, лихорадка) и лабораторных (СОЭ, СРБ, АНФ, а-ДНК, АКЛ, серомукоид) показателей за 3-х мес. период наблюдения свидетельствует о хорошей эффективности и переносимости препарата у данной больной СКВ.

Ключевые слова: *лефлуноמיד, системная красная волчанка*

Арава - торговое название лефлуномида, являющегося по химической структуре синтетическим производным изоксазола, действующим компонентом которого является активный метаболит А-771726 с длительным периодом полувыведения из организма (около 15 дней). Механизм действия лефлуномида обусловлен ингибированием фермента дегидроорат дегидрогеназы, участвующего в синтезе пиримидина, необходимого для обмена ДНК, что приводит к угнетению клеточного цикла, в основном в S-фазе деления клетки. Лефлуноמיד также подавляет активность фермента циклооксигиназы (ЦОГ), ответственной за выработку провоспалительных простагландинов, опосредованно блокирует фактор некроза опухоли и экспрессию цитокинов межклеточного воздействия [1].

Лефлуноמיד (Арава) создан для лечения ревматоидного артрита (РА). Экспериментальные данные, полученные на разных моделях аутоиммунных заболеваний, а также при болезни Бехтерева, системной красной волчанке (СКВ), миастении гравис, гломерулонефрите и др., свидетельствуют о перспективности применения препарата при данных нозологиях. В результате исследований было показано, что лефлуноמיד (Арава) снижает активность, уменьшает повреждение хряща, если это касается суставной патологии, и уменьшает органную патологию, если это касается СКВ, а также протеинурию при гломерулонефрите [2,3,4].

Многочисленные длительные многоцентровые исследования лефлуномида при РА выявили хорошую переносимость и ранний клинический ответ на проводимую терапию, а характер и частота побочных эффектов были сопоставимы с метотрексатом и сульфасалазином [1,2,5,6,7].

В последнее время в литературе появляются отдельные публикации о применении лефлуномида при СКВ [3,4].

Учитывая механизм действия лефлуномида и клинический опыт по его применению в ревматологической практике, мы решили использовать этот препарат для лечения СКВ.

Больная К. 39 лет, поступила в клинику ГУ ИР РАМН в VI.2003г с жалобами на боль и ограничение движений в лучезапястных, проксимальных межфаланговых суставах кистей и стоп, коленных, локтевых, плечевых, голеностопных, верхне-челюстных суставах, периодически возникаю-

щую утреннюю скованность в течение 30 мин, повышение температуры тела до 37,8° С.

В сентябре 2002г у больной после переохлаждения и стресса появились боли во многих суставах, утренняя скованность, субфебрилитет. Диагностирован реактивный артрит. По месту жительства проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с регрессией клинических признаков и последующей отменой лечения. В феврале 2003г наступило резкое обострение суставного синдрома. С подозрением на РА была направлена на консультацию в ГУ ИР РАМН и в июне 2003г госпитализирована для верификации диагноза и подбора терапии.

При осмотре обращено внимание на яркие капилляриты кончиков пальцев кистей, умеренную алопецию, полиартралгии с ограничением объема движений в лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных, мелких суставах кистей, положительный симптом сжатия стоп. Органная симптоматика при поступлении была минимальной. На ЭКГ отмечено отклонение электрической оси влево, неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, умеренные изменения миокарда левого желудочка. Рентгенологическое обследование органов грудной клетки выявило незначительное утолщение костальной, справа - междолевой плевры; усиление легочного рисунка в базальных и прикорневых отделах по сосудистому типу, с ячеистой деформацией, нечеткостью боковых контуров сердца, отсутствием талии сердца. На рентгенограммах суставов кистей и стоп патологии не обнаружено. Лабораторное обследование выявило повышенную СОЭ до 53 мм/час, лейкопению до $3,1 \times 10^9/\text{л}$, СРБ - 4мг%, АНФ - 1/320Н, а-ДНК - >100ед, антикардиолипидные антитела 41 ед. (табл.). В анализах мочи - следовая протеинурия, эритроцитурия.

На основании результатов обследования был выставлен диагноз СКВ, хронического течения, акт III: капилляриты, алопеция, полиартралгии, адгезивный плеврит, мочевого синдрома, гематологические и иммунологические (а-ДНК, ЦИК, АКЛ) нарушения, АНФ (+). По шкале SLEDAI активность процесса составила 25 баллов.

Высокая активность процесса потребовала назначения глюкокортикоидной терапии: внутривенно больной был введен дексаметазон в суммарной дозе 120мг и перорально назначен метипред 20мг/сут. Однако эффект лечения был недостаточным: незначительно уменьшились боли в суставах и интенсивность капилляритов, несколько снизились титры АНФ, а-ДНК, СОЭ и АКЛ (табл.). Учитывая сохраняющуюся суставную симптоматику и высо-

Таблица

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНОЙ К. В ТЕЧЕНИЕ 3-Х МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕФЛУНОМИДОМ

Лаб. показатели	Нв, г/л	Лейк, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг%	АНФ, титры	а-ДНК, ед	РФ, log 2	аКЛ, ед	Серомукоид, ед
Сроки наблюдения(мес)									
V1.03	118	3,1	53	4,0	1/320Н	>100	Отр	41	1,1
V11.03	123	5,4	34	0,1	1/160Р	48	Отр	34	0,42
IX.03	143	6,8	9	0,1	1/80крапч.	37	1/20	17	0,29

кую иммунологическую активность, при получении согласия пациентки, в качестве базисного препарата был назначен лефлуномид (Арава) по 100 мг/сут первые три дня, затем по 20мг/сут на фоне 20мг/сут метипреда, которые больная получала в последующие 3-и мес.

При обследовании пациентки в IX.2003г констатировали положительную клиническую динамику: исчезли капилляриты, скованность, боли в лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных, мелких суставах кистей и стоп, нормализовалась температура тела, улучшилось общее состояние, практически нормализовались лабораторные показатели (табл.).

Каких-либо нежелательных побочных эффектом от проводимой терапии не отмечалось.

Учитывая достигнутый положительный результат лечения с IX.03 начато снижение дозы метипреда по 1/4табл. один раз в неделю до 16 мг/сут на фоне стабильного приема лефлуномида (Арава) по 20мг/сут.

Заключение

Наше наблюдение свидетельствует о хорошей переносимости и эффективности лефлуномида при СКВ, что подтверждено отсутствием побочных эффектов и достижением медикаментозной клинической и лабораторной ремиссии заболевания после 3-х месячного лечения больной средними дозами метипреда и лефлуномида. Полученные данные совпадают с результатами зарубежных коллег [3,4]. Механизм действия нового болезнью-модифицирующего противоревматического препарата при СКВ до конца не ясен. К.Ф. К.Ф. Siemasko с соав. предполагают, что действие лефлуномида связано с подавлением пролиферации В-клеток и, следовательно, снижением выработки патогенетических аутоантител [8]. При СКВ, скорее всего, проявляется основной механизм действия препарата - подавление синтеза пиримидина, необходимого для обмена ДНК [1,9], и ингибция ЦОГ-2 с последующим снижением провоспалительных простагландинов [1,2,10].

Показания для назначения лефлуномида в комплексной терапии СКВ требуют уточнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Arava (leflunomide) prescribing information (pamphlet insert). Kansas City, MO: Hoechst Marion Roussel, 1998
- Балабанова Р.М. Арава - новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита. Матер. Москов. школы ревматологов. М., 2003, 14 - 18
- Remer C.F., Weisman M.H., Wallace D.J. Benerly of leflunomide in systemic lupus erythematosus: A pilot observational study. *Lupus*, 2001, 10(7), 480-483
- Petera P., Mander B., Manger K. et al. A pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *J. Rheum*, 2000, 43, 241-243
- Weinblatt M.E. Methotrexate. In: Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. WB Saunders : Philadelphia, 2001, 841 - 852
- Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.I. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353, 259 - 266
- Emery P. Practical aspects of treatment of RA, when, how, what is the evidence? *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 2, sp 0001
- Siemasko K.F., Chong A.S., Williams J.W. et al. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplant.*, 1996, 61, 635 - 642
- Ruckemann K., Fairbanks L.D., Carrey E.A. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 21682 - 21691
- Duffy T., Bresnahan B. Early arthritis - mechanisms of synovitis and prevention of damage. *Rheum. Highlights*, 2001, 2, 7-14

Поступила 10.09.04

Abstract

O.N. Egorova, R.M. Balabanova, E.G. Sajina

The first native experience of systemic lupus erythematosus treatment with Arava (leflunomide)

Arava (leflunomide) was administered to a pt of 39 years of age with definite according to ACR criteria diagnosis of SLE after insufficiently effective treatment with glucocorticoids (intravenous dexamethasone in total dose of 120 mg and methypred orally 20 mg/day). She received leflunomide (arava) 100 mg/day during the first 3 days and then 20 mg/day. Changes of clinical (arthritis, arthralgia, capillaritis, fever) and laboratory (ESR, CRP, ANA, anti-DNA, ACL, seromucoid) indices showed good efficacy and tolerability of the drug in this SLE pt.

Key words: *leflunomide, systemic lupus erythematosus*