

ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Серьезная кожная реакция, вызванная лефлуномидом, у больного ювенильным хроническим артритом

*Ю.В. Муравьев, Н.В. Муравьева
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Представлено описание серьезной кожной реакции, вызванной лефлуномидом, у больного ювенильным хроническим артритом. Дан литературный обзор индуцированных лефлуномидом кожных реакций. Обсуждены рекомендации по назначению лефлуномида.

Ключевые слова: *лефлуномид, неблагоприятная реакция, кожная реакция*

Лефлуномид (АРАВА®) – лекарственный препарат с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, специально разработанный для лечения ревматоидного артрита (РА) [19]. Высокая эффективность и безопасность лефлуномида при РА подтверждены как в рандомизированных контролируемых исследованиях [6, 8, 16, 20, 22, 24], так и в клинической практике [1].

Наиболее частыми и определенно связанными с проводимой терапией неблагоприятными реакциями являлись аллергические кожные проявления (зуд, реже с сыпью), наблюдавшиеся главным образом у пожилых больных. У лиц моложе 50 лет эти нежелательные симптомы были менее стойкими и постепенно проходили без «окончательной отмены» лефлуномида. У половины больных, которым АРАВА была отменена из-за зуда, в анамнезе отмечены аллергические реакции на другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП), что должно служить врачу ориентиром для более внимательного отношения к таким пациентам [3].

До настоящего времени в отечественной медицинской печати отсутствовали сообщения о серьезных кожных неблагоприятных реакциях, возникших у больных в период применения лефлуномида. Поэтому мы приводим собственное наблюдение.

Больной П., 18 лет, болен с 9 лет, с августа 2000г. наблюдался в детской клинике Института ревматологии РАМН с диагнозом ювенильный хронический артрит (ЮХА), неоднократно находился на стационарном лечении, регулярно наблюдался амбулаторно.

Учитывая высокую клинко-лабораторную активность, полиартикулярное поражение суставов в сентябре 2000 г. были назначены преднизолон в дозе 7,5 мг/сут и метотрексат (МТ) 10 мг в неделю. Через несколько месяцев терапии отмечена клинко-лабораторная ремиссия. Доза преднизолона постепенно снижалась, и через 12 месяцев приема препарат был отменен. С 2002 г. по 2006 г. больной получал монотерапию МТ в дозе 10 мг в неделю. На фоне постепенного снижения дозы МТ и физической нагрузки с декабря 2006 г. рецидивировали артриты коленных суставов, что потребовало проведения внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК).

В январе 2007 г. – обострение суставного синдрома с вовлечением локтевых, тазобедренных, коленных суставов. Был возобновлен прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), продолжена терапия МТ в дозе 10 мг в неделю внутримышечно, выполнены внутрисуставные введения ГК. Так как в течение последнего года больной отмечал тошноту на фоне приема МТ, в июле 2008 г. было решено заменить его на лефлуномид (по схеме: 100 мг в течение трех дней, затем по 20 мг в день). На 13 день амбулаторного приема препарата появились отек губ, сильная боль в горле, повышение t до $37,5^{\circ}\text{C}$, общее недомогание, выраженная слабость, головная боль, на следующий день отметил мелкие белесые безболезненные язвы на боковых поверхностях языка, зудящие пятна коричневого цвета на груди, руках, ногах. Больной был госпитализирован

в терапевтическое отделение городской больницы, где лефлуномид был отменен, проводилось внутривенное введение дексазона (суммарно 18 мг), назначены диазолин, кларитин. В период госпитализации «коричневые корочки отпали», оставив участки гипопигментации, появилось шелушение кожи стоп. В сентябре 2008 г. на руках и стопах еще оставались кожные изменения.

Неблагоприятная реакция на лефлуномид в нашем сообщении относится к серьезным реакциям, поскольку потребовалась не только отмена препарата и симптоматическая терапия, но и госпитализация больного.

Обсуждение

Согласно инструкции по медицинскому применению, лефлуномид (АРАВА®) (регистрационный номер П№013884/01-2002 от 01.04.2002) может быть причиной: легкой аллергической реакции, сыпи (в том числе макулопапулезной), зуда — у 1-10% больных, крапивницы — у 0,1-1%, мультиформной эритемы, серьезных анафилактических реакций, синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла — у 0,01% больных и менее.

За рубежом опубликовано несколько работ, посвященных описанию кожных реакций, индуцированных лефлуномидом. F. Soliotis и соавт. [23] наблюдали появление через 10 дней после назначения лефлуномида (100 мг в течение трех дней, затем 20 мг в сутки) генерализованной везикулярной сыпи у 32-летней больной РА с неблагоприятными реакциями на многие БПВП, получавшей длительно преднизолон 7,5 мг/сут. Лефлуномид был отменен, назначен холестирамин¹, увеличена доза преднизолона до 20 мг в сутки. Спустя месяц кожные изменения исчезли.

T.W. Fischer и соавт. [9] описали больную РА, в течение двух лет получавшую ГК и МТ. Через три недели после замены МТ на лефлуномид развились генерализованная эритема с образованием волдырей, эрозии на слизистой оболочке губ и ротовой полости, лихорадка. На фоне применения высоких доз преднизолона проявления были купированы в течение 14 дней.

V. Shastri и соавт. [21] сообщили о пяти случаях тяжелой кожной реакции у больных РА, получавших лефлуномид (первые три дня по 100 мг, затем 20 мг в сутки). Через 4-6 недель применения препарата появились лихорадка, экзематозная зудящая сыпь, прогрессирующая до эритродермии в трех случаях и токсического эпидермального некролиза в одном случае. Лефлуномид был отменен, проводи-

лась терапия ГК, назначался холестирамин. Полное выздоровление наблюдалось у трех больных, в одном случае информация об исходе отсутствует, случай с развитием токсического эпидермального некролиза закончился летально. Авторы выражают сомнение в целесообразности назначения высоких доз лефлуномида в первые дни лечения, поскольку это может быть причиной образования токсических радикалов и как следствие — возникновения серьезных неблагоприятных реакций.

X. Jian и соавт. [15] опубликовали информацию о двух случаях тяжелых кожных реакций, связанных с приемом лефлуномида. Так, у девочки 13 лет, больной системной красной волчанкой, через три месяца лечения лефлуномидом возникли генерализованные пузырьковые высыпания и эпидермолиз. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном и внутривенного введения иммуноглобулина эти кожные проявления купировались в течение 18 дней. Во втором случае, у 63-летней больной с болезнью Шегрена через четыре месяца после начала терапии лефлуномидом появилась распространенная кожная сыпь, что потребовало применения пульс-терапии метилпреднизолоном. Через 11 дней сыпь исчезла.

H. Nassikou и соавт. [13] сообщили о 36-летней больной РА, рефрактерной к сульфасалазину и МТ. Через 2 недели после начала приема лефлуномида появились макулопапулезная сыпь, быстро распространившаяся по всему телу, язвы слизистых оболочек глаз и ротовой полости, кератит. Препарат был отменен, проведена процедура «отмывания» холестирамином, назначен преднизолон 60 мг в сутки. Через месяц кожные изменения купированы, но кератит привел к полной потере зрения.

Случай лекарственной волчанки, индуцированной лефлуномидом, описан D. Gensburger и соавт. [11] у больной с болезнью Шегрена. Развитие подострой кожной волчанки и мультиформной эритемы наблюдали A.V. Marzano и соавт. [17] у больной анкилозирующим спондилоартритом, получавшей лефлуномид. Симптомы были купированы после отмены препарата и проведения короткого курса ГК. Предполагается, что причиной такой реакции может быть супрессивное действие лефлуномида на механизмы, связанные с фактором некроза опухоли- α . На такой же механизм указывают другие исследователи, сообщившие о возникновении подострой кожной красной волчанки у больной РА, лечившейся лефлуномидом. Проявления исчезли после отмены препарата [7]. В то же время A. Sues и соавт. [25] наблюдали разнонаправленное влияние лефлуномида на течение подострой кожной волчанки: у одного больного развилась ремиссия, у второго — выраженная кожная реакция.

A.T. Chan и соавт. [5] сообщили о васкулите, развившемся спустя три месяца после назначения лефлуномида у 50-летнего больного РА.

В США впервые описан случай развития кож-

¹ Холестирамин — хлорид полимера стирола с дивинилбензолом и алифатически связанными четвертичными аммониевыми группами. Является анионообменной смолой. Применяется для проведения процедуры «отмывания» в случае развития тяжелых неблагоприятных реакций на прием лефлуномида с целью быстрой элиминации препарата.

ных язв на ногах у больной РА после 6-месячного лечения лефлуномидом [18]. А. Jakob и соавт. [14] опубликовали информацию о двух больных РА с кожными язвами, индуцированными лефлуномидом, зажившими после отмены препарата. Еще об одном случае некроза кожи у больной псориазом, в течение года получавшей лефлуномид, сообщили С. Gros и соавт. [12], предполагая, что это может быть связано с подавлением рецепторов эпидермального роста.

Лечебный эффект при назначении лефлуномида тесно связан с плазменной концентрацией активного метаболита малонитриламида (A771726 или терифлуномида), составляющего 95% препарата, присутствующего в крови [10]. Из-за длительного периода полувыведения A771726 (около 2 недель) применялась нагрузочная доза 100 мг в день в течение 3 дней, без которой для достижения равновесной концентрации потребовался бы 2-х месячный период. Тем не менее в настоящее время обсуждается нецелесообразность применения нагрузочной дозы, то есть по 100 мг в течение трех дней, поскольку увеличивается риск развития неблагоприятных реакций [2]. По-видимому, наблюдаемому нами больному, склонному к аллергическим реакциям (в анамнезе — поллиноз, сыпь на прием бисептола), следовало начать лечение с 20 мг или даже с 10 мг лефлуномида в сутки, чтобы уменьшить риск

развития неблагоприятных реакций, но ни в коем случае не с нагрузочной дозы. К сожалению, в инструкции представлен только один способ применения препарата: «лечение лефлуномидом начинают с однократного приема внутрь ударной дозы в 100 мг в течение трех дней...». Назначение больным других доз может отразиться на комплаентности, поэтому желательно внести в инструкцию соответствующие дополнения, касающиеся больных, склонных к аллергическим реакциям.

Кроме того, в приведенных выше случаях развития неблагоприятных реакций после отмены лефлуномида применялась процедура «отмывания» холестирамином, что невозможно в России из-за отсутствия этого препарата. Предлагаемая в инструкции по медицинскому применению препарата АРАВА процедура «отмывания» включает использование холестирамина или в качестве альтернативы — применение 50 г активированного угля 4 раза в день в течение 11 дней (восемь тысяч восемьсот таблеток!), что вряд ли выполнимо. Поэтому желательно ходатайствовать перед соответствующими официальными органами об обеспечении аптечной сети страны холестирамином.

Таким образом, не следует забывать, что лефлуномид может быть причиной серьезных кожных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Маколкин В.И., Шостак Н.А. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. *Тер. архив*, 2004, 5, 21-5.
2. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., ГЕОТАР-Лидия, 2008, 720 с.
3. Чичасова Н.В., Бродецкая К.А., Иголкина Е.В. Опыт применения лефлуномида (препарата АРАВА) у больных активным ревматоидным артритом. *РМЖ*, 2005, 13 (8), 518–24.
4. Breedveld F.C., Dayer J.-M. Leflunomide mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 841-9.
5. Chan A.T., Bradlow A., McNally J. Leflunomide induced vasculitis — a dose-response relationship. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41, 116-7.
6. Cohen S., Cannon G., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilisation of leflunomide in the treatment of Rheumatoid Arthritis Investigator Group. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 1984-92.
7. Elias A.R., Tam C.C., David-Bajar K.M. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with leflunomide. *Cutis*, 2005, 76 (3), 189-92.
8. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 655-65.
9. Fischer T.W., Bauer H.I., Graefe T. et al. Erythema multiforme-like drug eruption with oral involvement after intake of leflunomide. *Dermatology*, 2003, 207 (4), 386-9.
10. Fox R.I., Herrman M.L., Frangou C.G. et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol.*, 1999, 93, 198-208.
11. Gensburger D., Kawashima M., Marotte H. et al. Lupus erythematosus with leflunomide: induction or reactivation? *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (1), 153-5.
12. Gros C., Delesalle F., Gautier S., Delaporte E. Leflunomide-induced skin necrosis. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2008, 135 (3), 205-8.
13. Hassikou H., El Haouri M., Tabache F. et al. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2008, Sep 19 [Pub ahead of print].
14. Jakob A., Porstmann R., Rompel R. Skin ulceration after leflunomide treatment in two patients with rheumatoid arthritis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2006, 4 (4), 324-7.
15. Jian X., Guo G., Ruan Y. et al. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of two cases. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, 2008, 27 (1), 5-9.
16. Kalden J.R., Scott D.L., Smolen J.S. et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis — long-term treatment with leflunomide versus

- sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. J. Rheumatol., 2001, 28, 1983-91.*
17. Marzano A.V., Ramoni S., Del Papa N. et al. Leflunomide-induced subacute cutaneous lupus erythematosus with erythema multiforme-like lesions. *Lupus, 2008, 17(4), 329-31.*
 18. McCoy C.M. Leflunomide-associated skin ulceration. *Ann. Pharmacother., 2002, 36 (6), 1009-11.*
 19. Olsen N.J., Stein C.M. New drugs for rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med., 2004, 350, 2167-79.*
 20. Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide, two year follow up of a double-blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 913-23.*
 21. Shastri V., Betkerur J., Kushalappa P.A. et al. Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of five cases. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol., 2006, 72, 286-9.*
 22. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multi-centre trial. *Lancet, 1999, 353, 259-66.*
 23. Soliotis F., Glover M., Jawad A.S. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis., 2002, 61 (9), 850-1.*
 24. Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med., 1999, 159, 2542-50.*
 25. Suess A., Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus – two sides of a coin. *Int. J. Dermatol., 2008, 47 (1), 83-6.*

Поступила 31.10.08

Abstract

Y.V. Muravjov, N.V. Muravjova

Serious skin reaction induced by leflunomide in a patient with juvenile chronic arthritis

A case of an adverse skin reaction to leflunomide in a pt with juvenile chronic arthritis is described. Literature review of leflunomide induced skin reactions is presented. Leflunomide administration guidelines are discussed.

Key words: *leflunomide, adverse event, skin reaction*