

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ЦИКЛОСПОРИНА А (САНДИММУН НЕОРАЛ) У БОЛЬНЫХ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина
Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить ретроспективно эффективность и переносимость препарата сандиммун неорал (СН) у больных с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА).

Материал и методы. В исследование включены 25 пациентов (20 девочек, 5 мальчиков) с диагнозом ЮИА в возрасте от 3 до 15,5 лет (средн. $9,7 \pm 3,7$ лет). 12 детей имели системную, 13-суставную форму ЮИА. У 92% больных был полиартрит, у 8%-олигоартрит. Средняя длительность заболевания - $5,22 \pm 2,5$ лет (1,5-9,5 лет). Доза СН варьировала от 0,5 до 5 мг/кг сут (средн. $2,9 \pm 1,1$ мг/кг), у 56% больных составила 3-4 мг/кг. Длительность приема - от 1 мес. до 5 лет.

Результаты. Хороший и удовлетворительный эффект получен у 48% пациентов. Отмечено достоверное уменьшение количества воспаленных суставов, особенно через год от начала лечения. Достоверного снижения уровня лабораторных показателей активности воспаления у больных не выявлено. У 52% детей ответ на лечение был неудовлетворительным или отсутствовал. У половины больных (52%) отмечались побочные проявления на фоне лечения СН: наиболее значимым было повышение уровня креатинина в крови (8 пациентов). Причинами прекращения лечения у 8 человек было отсутствие эффекта, у 2-повышение креатинина, у 5- финансовые.

Заключение. Лечение СН было эффективным у половины пациентов, особенно при суставной форме ЮИА. В целом переносимость препарата хорошая, хотя побочные проявления имелись у половины больных, они, как правило, не приводили к отмене.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, сандиммун неорал (циклоспорин)

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой тяжелое прогрессирующее ревматическое заболевание (РЗ) детского возраста, приводящее к развитию серьезных осложнений, таких как амилоидоз внутренних органов, асептические некрозы костей, снижение функциональной способности суставов, являющееся причиной инвалидности по состоянию опорно-двигательного аппарата, нарушения со стороны органов зрения вплоть до полной слепоты. Лечение ЮИА остается весьма важной проблемой. Применение в последние десятилетия болезнь-модифицирующих, или базисных, средств при РЗ у детей стало большим достижением, способствующим более благоприятному течению и лучшему прогнозу при ЮИА [1,2,3,4,6]. Предпочтение, по-прежнему, отдается уже испытанному и хорошо зарекомендовавшему себя при воспалительных заболеваниях суставов у взрослых и детей метотрексату, для которого определены дозы, способы применения, длительность приема. Однако используются и сравнительно новые, применяемые в ревматологии лишь в последнее десятилетие препараты, к которым относится циклоспорин А (ЦА). Патогенетической особенностью ЦА является сочетание иммунодепрессивного действия с отсутствием общего цитостатического эффекта, что очень важно именно для детей [1,5]. При лечении пациентов с ЮИА возникает ряд проблем, с которыми сталкивается врач. Нередко традиционный медикаментозный комплекс, включающий НПВП и метотрексат, даже в сочетании с глюкокортикоидами, недостаточно контролирует патологический процесс. Кроме того, у ряда больных отмечаются переносимость или побочные эффекты на фоне приема метотрексата. Возникает

необходимость его замены. Одним из альтернативных эффективных базисных препаратов, по мнению ряда авторов, является ЦА (препарат Сандиммун Неорал) [1,4,7].

В связи с вышеизложенным нами был проведен ретроспективный анализ эффективности и переносимости Сандиммуна Неорала (СН) у пациентов, страдающих ЮИА.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость СН у больных с ЮИА на основании изучения ретроспективных данных.

Материал и методы

В исследование были включены 25 детей (20 девочек, 5 мальчиков, соотношение 4:1 с диагнозом ЮИА в возрасте от 3 до 15,5 лет (средн. $9,7 \pm 3,7$ лет). Давность заболевания детей варьировала от 1,5 до 9,5 лет (средн. $5,2 \pm 2,5$ лет). Возраст дебюта ЮИА колебался от 1,5 до 12 лет (средн. $4,7 \pm 3,3$ лет). 12 больных (48%) имели системные признаки (лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, перикардит и др.) как в дебюте, так и в течение заболевания. У 13 больных (52%) наблюдалась суставная форма (без признаков системности), полиартикулярное поражение отмечалось у 23 детей (92%), олигоартрит - у 2 (8%)

Доза СН варьировала от 0,5 до 5 мг/кг сут (в среднем $2,9 \pm 1,1$ мг/кг), причем препарат в дозе менее 3 мг/кг получали 9 человек (36%), доза у 14 (56%) составила 3-4 мг/кг, более 4 мг/кг - у 2 (8%). Длительность приема была от 1 мес. до 5 лет. Менее 6 мес. препарат получали 5 чел. (20%), 6 мес. и более - 20 (80%), из которых 9 - продолжали прием в течение года и более.

Все дети во время приема СН получали НПВП. Преднизолон в низких и средних дозах (0,1-0,5 мг/кг сут) принимали 16 детей, в высоких (более 0,5 мг/кг) - 2. У большинства больных (24) до назначения СН в терапевтическом

комплексе присутствовал метотрексат, однако ввиду неэффективности или плохой переносимости он был отменен. Данный факт свидетельствует о том, что контингент больных в нашем исследовании был довольно сложным для курации, пациенты оказались неответчиками на стандартный терапевтический комплекс. 2 ребенка одновременно с СН продолжали принимать метотрексат.

У 23 больных (1 выбыл из-за побочных проявлений, а у другого - срок катамнеза был недостаточен для анализа действия СН) ретроспективно проводилась оценка динамики основных клинических проявлений заболевания (утренняя скованность, артралгии, лихорадка, сыпь, выраженность лимфаденопатии, размеры печени, число пораженных и воспаленных суставов) до и после назначения СН, а также динамика лабораторных показателей воспалительной активности (СОЭ, СРБ, серомукоид, ЦИК). Все показатели оценивались через 6 мес. (20 больных) и через год от начала приема СН (9 больных).

Результаты и обсуждение

В целом из 23 детей на фоне приема СН, по мнению врача, примерно у половины отмечался хороший и удовлетворительный клинический эффект (13% и 35% соответственно), неудовлетворительный - 13%, без эффекта - 39%. В то же время оценка влияния препарата на лабораторные показатели активности показала, что хороший эффект был у 13% (что соответствовало клиническому улучшению), удовлетворительный - у 22% (ниже, чем по клиническим данным), эффект оценивался как неудовлетворительный у 9% и без эффекта у 56% больных. Последние данные свидетельствуют о более выраженном влиянии СН на клинические признаки, чем на маркеры гуморальной активности.

В ходе анализа у большинства больных не было выявлено достоверного влияния СН на такие клинические признаки, как артралгии, утренняя скованность, лимфаденопатия, размеры печени, лихорадка (хотя последняя достоверно реже наблюдалась через 6 мес приема препарата, однако через год лечения частота ее была прежней); у всех больных с системными проявлениями купировались кожные высыпания. Число воспаленных суставов через 6 мес. уменьшилось, но достоверно снизилось только через год лечения ($p < 0,0001$). Количество пораженных суставов также уменьшалось, однако статистического подтверждения этот факт не получил (рис. 1). Оценка уровня лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ, серомукоид, ЦИК, Нв) ни через 6 мес ни через год лечения не выявила достоверной положительной динамики ни по одному параметру.

Среди пациентов, у которых эффект был расценен как хороший или удовлетворительный (12 чел.), достоверно больше было детей с суставным полиартикулярным вариантом ЮИА - 9, чем с системным - 2 и олигоартикулярным - 1 ($p < 0,01$). В то же время среди пациентов, не ответивших на лечение, распределение по двум основным вариантам заболевания - полиартикулярному и системному оказалось примерно равным: 5 и 6 чел. соответственно. Среди детей с хорошим и удовлетворительным ответом на СН половина (6 чел.) получали преднизолон, среди неответчиков таких больных оказалось 11 из 14. Примечательно, что только в группе с хорошим ответом были 5 чел., которые получали СН без ГК или метотрексата. Этот факт может свидетельствовать о том, что монотерапия СН, начатая у больных рано, до применения других базисных средств и ГК, может быть более эффективной, чем попытка его использования его как резервного препарат.

Из 23 пациентов у 4 (17,4%) было установлено стихание патологического процесса, у 9 (39,1%) - стабилизация, у 10 (43,5%) - прогрессирование и рецидивирование. Ни у одного больного не была достигнута ремиссия.

Тем не менее количество обострений заболевания у больных, получавших СН в течение года и более, уменьшилось вдвое по сравнению с периодом до его приема. 7

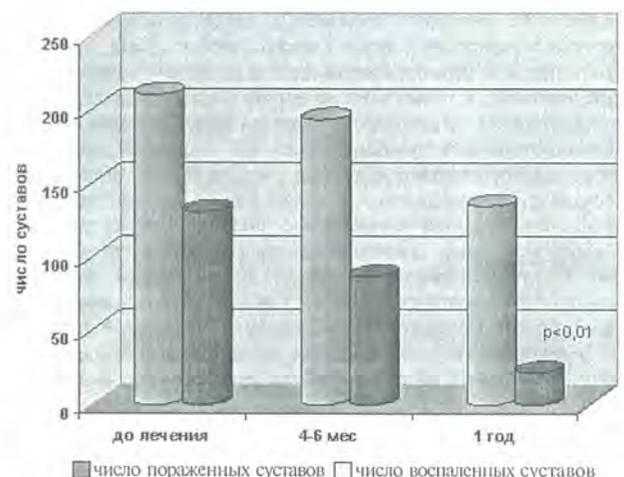
больным за время лечения СН удалось снизить дозу ГК. Попытка оценить зависимость эффективности препарата от таких показателей, как длительность приема СН, доза препарата на кг веса в сутки, возраст ребенка в дебюте болезни, не выявила каких-либо корреляций. При анализе давности заболевания и ее влияния на эффективность лечения было констатировано, что хороший и удовлетворительный эффект отмечался чаще у больных с давностью болезни более 3-х лет ($p < 0,05$).

13 из 25 пациентов (52%) имели какие-либо побочные проявления, развившиеся после начала приема СН и отсутствовавшие ранее на фоне другой терапии, в том числе ГК. Среди них наиболее значимым было повышение уровня креатинина в крови у 8 чел. (61,5%), однако уменьшение дозы препарата приводило к быстрому снижению и нормализации показателей креатинина. Лишь у двух пациентов данная побочная реакция послужила причиной отмены препарата. Во время приема СН отмечались также гипертрихоз - 5, головные боли и головокружения - 3, повышение АД - 2, прибавка в весе - 2, стрии - 1, проявления синдрома Иценко-Кушинга - 2, редко встречались боли в животе - 1, тошнота и рвота - 1, геморрагическая сыпь - 1, отечность лица - 1, гиперемия, шелушение пальцев - 1, тромбоцитоз - 1.

Препарат был отменен у 16 пациентов (64%). При этом побочные проявления послужили причиной отмены только у трех из них (у 2 из-за повышения уровня креатинина, у 1 - тромбоцитоз). У остальных 8 (50%) детей препарат был отменен в связи с его неэффективностью. Около 1/3 больных (31,3%) не смогли продолжать лечение из-за высокой стоимости препарата и невозможности его приобретения.

Таким образом, наше ретроспективное исследование показало, что лечение СН было эффективным почти у половины пациентов с ЮИА, что нашло отражение в стихании или стабилизации патологического процесса в 56,5%, однако у остальных больных препарат был недостаточно эффективным или не оказывал никакого влияния на течение болезни. Ни у одного ребенка, несмотря на отчетливую положительную динамику, нами не было зарегистрировано полной клинико-лабораторной ремиссии, хотя согласно литературным данным таких больных в исследованиях других авторов было достаточно много - 20-30% [7]. Вполне вероятно, что по тем или иным причинам дети не получили адекватную дозу препарата, которая может зависеть от индивидуальной чувствительности. Мониторинг концентрации ЦА в крови, являющееся обязательным, например, у больных при трансплантации органов, помогает контролировать адекватность получаемой дозы и токсичность препарата. Однако четких сведений о максимально эффек-

Рисунок
ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ СН



тивной и минимально токсичной концентрации препарата у больных с ЮИА нет, за исключением единичных публикаций в зарубежной литературе [7]. Кроме того, многие больные в исследованной нами группе начали принимать СН в связи с прогрессированием или рецидивированием заболевания, несмотря на предшествующий длительный и безуспешный прием различных медикаментозных средств, в том числе ГК и базисных, то есть пациенты были сложны для курации и торпидны к лечению. Дети же, получавшие монотерапию СН (без сочетания с ГК), лучше отвечали на препарат. У больных с суставным полиартикулярным поражением отмечался более выраженный ответ, чем у пациентов с системными проявлениями, что, возможно, свидетельствует о том, что первая категория пациентов является "ответчиками" на СН, особенно на ранних стадиях болезни, когда еще возможно осуществление контроля над патологическим процессом. Несмотря на то, что нежелательные эффекты выявлялись у половины пациентов, только у трех детей они послужили причиной отмены СН. Наши результаты отличаются от данных литературы, согласно которым побочные проявления регистрировались у 80% пациентов, и большее число больных нуждалось в отмене СН

по причине непереносимости. Побочные проявления в нашей группе были нетяжелыми, что позволило у большинства продолжить прием препарата. У ряда детей побочные явления (повышение АД, уровня креатинина) могли быть связаны с сочетанным применением СН с НПВП, и рациональный подбор дозы и режима приема НПВП, возможно, помогли бы избежать нежелательных реакций. Треть больных не смогла продолжать лечение из-за высокой стоимости препарата, что, по-видимому, является существенным фармако-экономическим аспектом в педиатрической ревматологии.

Полученные нами результаты заметно не отличаются от опубликованных ранее данных других авторов [1,2,7], хотя их сравнение затруднено, поскольку наше исследование было ретроспективным, в силу чего не могло проводиться в соответствии с установленным в международной практике протоколом клинического исследования препарата. Для окончательной оценки эффективности СН, а также его влияния на другие симптомы РЗ у детей, например, увеит, исследования, как проспективные, так и ретроспективные, должны быть продолжены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. М., 2002, 127
2. Детская ревматология. Под ред. Баранова А.А., Баженовой Л.К. Рук. для врачей. М., "Медицина", 2002, 336
3. Кузьмина Н.Н., Никишина И.П., Салугина С.О. Современная стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов. РМЖ, 2003, 11, 7(179), 419-423

4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М., 2000, 100
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М., 2001, 328
6. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology (fourth edition). W.B.Saunders Company, 2001 819стр.
7. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M.et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatol., 2001, 40, 907-913

Поступила 5.05.04

Abstract

S.O. Salugina, N.N. Kuzmina

Retrospective analysis of cyclosporine A (sandimmun neoral) efficacy and safety in patients with juvenile idiopathic arthritis

Objective. To assess sandimmun neoral (SN) efficacy and safety in pts with juvenile chronic arthritis (JCA).

Material and methods. 25 pts (20 girls, 5 boys) aged 3 to 15,5 years (mean 9,7±3,7 years) with JCA were included. 12 from them had systemic and 13 - joint form of the disease. 92% of pts had polyarthritis and 8% - oligoarthritis. Mean duration of the disease was 5,22±2,5 years (1,5-9,5 years). SN dose varied from 0,5 to 5 mg/kg/day (mean 2,9±1,1 mg/kg/day). Treatment duration ranged from 1 month to 5 years.

Results. Good and fair effect was achieved in 48% of pts. Swollen joint count significantly decreased particularly after a year of treatment. Laboratory indices of inflammatory activity did not decrease significantly. In 52% of children response to the treatment was unsatisfactory or absent. Half of the pts (52%) had adverse reactions during the treatment with SN. Blood creatinine level elevation was the most significant (8 pts). The reason for the treatment termination was absence of the effect in 8, creatinine elevation - in 2 and financial problems - in 5 pts.

Conclusion. Treatment with SN was effective in half of the pts particularly in joint form of JCA. In the whole drug tolerability was good, while half of the pts had adverse reactions which usually did not required treatment termination.

Key words: *juvenile chronic arthritis, sandimmun neoral (cyclosporine)*