

# ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

С. Шевчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, лефлуномід, лікування

**С**истемний червоний вовчак (СЧВ) – мультисистемне захворювання сполучної тканини, що характеризується гетерогенною поліклональною аутоантитільною відповіддю.

У проведених останніми роками дослідженнях патогенезу запального процесу при СЧВ показано, що Т-лімфоцити відіграють одну з провідних ролей як у розвитку, так і в подальшому прогресуванні захворювання. З активацією Т-лімфоцитів пов'язують залучення до запального процесу В-лімфоцитів та клітин моноцитарного ряду з їх поліклональною активацією, зростанням кількості антитілопродукуючих клітин, гіпергаммаглобулінемією, утворенням аутоантитіл, формуванням імунних комплексів, індукцією синтезу прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-6, інтерферону- $\gamma$ ) [1].

Саме тому одним із напрямків терапії СЧВ є застосування фармакологічних і біологічних агентів (препаратів цитотоксичної дії – метотрексату, циклофосфаміду, мікофенолату мофетилу, протицитокинових антитіл та ін.), здатних регулювати проліферацію активованих Т- та В-лімфоцитів. Однак завдяки використанню згаданих препаратів не завжди вдається досягти бажаного клінічного ефекту, до того ж таке лікування спричинює розвиток серйозних побічних реакцій [2–4].

Останніми роками в клінічну практику впроваджено новий лікарський засіб з антиметаболічними та імуносупресивними властивостями – лефлуномід [5, 6], що є нуклеозомолекулярним синтетичним дериватом ізоксазолу, який в організмі метаболізується до активного метаболіту малонітриламідату [7]. Імуномодулювальний вплив останнього пов'язують із його здатністю гальмувати синтез *de novo* піримідинових нуклеотидів та активність тирозинкінази [6, 8]. Зниження синтезу піримідинових нуклеотидів призводить до гальмування проліферації активованих Т-лімфоцитів, у подальшому – до зміни Т-клітинної аутоімунної відповіді, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів і Т-залежного синтезу антитіл В-клітинами. Крім того, препарат пригнічує адгезію лейкоцитів, має здатність блокувати синтез простагландинів і матриксних металопротеїназ [9–11].

Спектр фармакологічної активності препарату обумовив його широке застосування в лікуванні ревматоїдного артриту [12, 13]. Як свідчить власний досвід, застосування лефлуноміду впродовж 6 міс достовірно покращує стан хворих на ревматоїдний артрит і гальмує прогресування запального процесу в суглобах, зменшує вміст прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та інтерлейкіну-1 $\beta$ ) у сироватці крові, нормалізує вміст та співвідношення CD4/CD8 у крові [14, 15].

Суглобовий синдром при СЧВ спостерігають у 80–90% хворих. Зазвичай ураження суглобів при СЧВ має доброякісний характер і проявляється помірними артралгіями, які не супроводжуються органічними змінами в суглобових тканинах. Однак у частини хворих (від 3 до 38%) запальний процес у синовії набуває хронічного характеру з подальшим фіброзуванням суглобових тканин, а у 4% пацієнтів спричинює ерозивні артрити [2].

У 2001–2004 рр. уперше спробували застосовувати лефлуномід для лікування хворих на СЧВ. За результатами пілотних досліджень [16–18], вживання препарату протягом 3–12 міс достовірно зменшувало активність СЧВ, покращувало стан хворих і сприяло зниженню дози глюкокортикоїдів. Однак міжнародний досвід використання лефлуноміду в лікуванні СЧВ є недостатнім, а вітчизняний – взагалі відсутній.

Метою дослідження було вивчення ефективності та безпечності застосування лефлуноміду у хворих на СЧВ з домінуючим суглобовим синдромом.

## Матеріали та методи дослідження

Обстежений 21 хворий на СЧВ, серед них 2 чоловіки. Вік хворих – від 25 до 57 років (у середньому –  $43,0 \pm 2,1$  року). Тривалість захворювання становила від 3 до 20 років, в середньому –  $10,8 \pm 1,28$  року.

Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002).

До дослідження залучали хворих із помірною активністю СЧВ (індекс SLEDAI понад 6 балів) та наявністю суглобового синдрому. Критеріями виключення з дослідження були тяжкі та декомпенсовані стани, підвищені рівні трансаміназ і білірубину в крові, лейкопенія, вживання преднізолону в дозі понад 0,5 мг/кг на добу.

Серед 21 хворого 8 осіб були інвалідами III групи, 12 – II, в одного хворого інвалідність не встановлена.

Лефлуномід призначали в дозі 100 мг на добу впродовж перших 3 днів з подальшим її зниженням до 20 мг на добу. Період дослідження становив 6 міс. Протягом перших місяців спостереження всі хворі вживали преднізолон у тій дозі, яку отримували під час госпіталізації.

Ефективність лікування контролювали за динамікою кількості болючих і набряклих суглобів, суглобового індексу Річі, інтегральних індексів активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) та SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), які оцінювали під час госпіталізації та через 1, 3, 6 міс застосування лефлуноміду [19–21].

Лабораторними критеріями активності запального процесу вважали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного протеїну (СРП) та серомукоїду в сироватці крові. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за реакцією преципітації з 3,5% розчином поліетиленгліколю (молекулярна маса 6 000 D) [3].

Нааявність антинуклеарних антитіл (АНА) та антитіл до двохспіральної ДНК (ds-ДНК) оцінювали імуноферментними методами (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми "Calbiotech", Німеччина. Кількість СРП в крові визначали тим самим методом за допомогою стандартного набору фірми "Diagnostic Automation Inc.", США.

Упродовж лікування реєстрували побічні реакції як клінічно, так і шляхом моніторингу рівнів трансаміназ, білірубину та загальних показників крові, які визначали уніфікованими методами [3].

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням Microsoft Excel. Оцінювали середнє значення, стандартні похибки, достовірність відмінностей.

## Результати дослідження та їх обговорення

У процесі лікування у більшості хворих відмічено позитивну динаміку основних клінічних проявів СЧВ. Найдіднамічнішими виявилися показники, що характеризували вираженість суглобового синдрому (табл. 1, 2). Так індекс Річі зазнавав достовірних змін уже через місяць лікування: в середньому по групі його зменшення склало  $20,0 \pm 1,14\%$  ( $p < 0,05$ ), а через 6 міс –  $30,4 \pm 3,06\%$  ( $p < 0,001$ ). Зменшення індексу Річі на 20% відбулося через 4 тиж лікування у 9 (42,8%) хворих, через 12 тиж – 15 (71,4%), а через 24 тиж – у 17 (80,9%) пацієнтів. У (9,5%) хворих через 6 міс застосування лефлуноміду динаміка індексу Річі сягала 50%.

Протягом місяця намітилася тенденція до зменшення кількості болючих суглобів, яка набула вірогідності після 3 міс лікування лефлуномідом і зберігалася в подальшому. Через 12 тиж лікування кількість болючих суглобів зменшилася на 20% у 17 (80,9%) пацієнтів, на 50% – у 4

Таблиця 1

**Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на системний червоний вовчак під впливом терапії лефлуномідом**

Показник	Термін спостереження (n=21)			
	до лікування	1 міс	3 міс	6 міс
Суглобовий індекс Річі, бали	27,4±2,16	21,8±1,72*	20,5±1,80*	19,1±1,74*
Динаміка, %		20,0±1,14	24,9±2,37	30,4±3,06
Кількість болючих суглобів	17,9±2,16	12,9±1,64	11,9±1,54*	9,67±1,26*
Динаміка, %		27,4±2,14	32,1±3,66	41,4±4,50
Кількість набряклих суглобів	7,7±0,77	6,05±0,60	5,4±0,55*	5,1±0,54*
Динаміка, %		21,0±2,30	26,4±4,38	29,7±5,43
Індекс SLEDAI, бали	19,3±1,53	16,2±1,21	15,3±1,09*	14,4±0,95*
Динаміка, %		14,5±1,78	18,3±2,11	21,9±2,93
Індекс SLAM, бали	7,5±0,55	6,7±0,54	5,9±0,37*	5,6±0,44*
Динаміка, %		11,5±3,41	19,1±3,45	23,1±3,57
ШОЕ, мм/год	36,0±3,57	33,3±3,21	28,3±2,97	24,7±2,37*
Динаміка, %		6,3±2,81	20,2±5,84	29,2±3,37
С-реактивний протеїн, мг/л	14,1±2,26	10,6±1,76	8,7±1,24*	7,8±1,15*
Динаміка, %		22,8±3,80	32,4±4,18	37,8±4,15
Циркулюючі імунні комплекси, у. о.	67,5±5,15	62,7±5,08	51,4±4,71	51,3±4,72*
Динаміка, %		7,61±1,54	7,54±1,84	18,9±3,56*
Серомукоїд, у. о.	0,34±0,035	0,29±0,023	0,26±0,016*	0,24±0,015*
Динаміка, %		8,6±2,09	19,3±2,58	24,6±3,61

\* –  $p < 0,05$  порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 2

**Швидкість розвитку терапевтичного ефекту лефлуноміду у хворих на системний червоний вовчак (n=21)**

Показник	Кількість хворих із позитивною динамікою показника, більшою або рівною 20%		
	1 міс	3 міс	6 міс
Суглобовий індекс Річі	9/42,8	15/71,4	17/80,9
Кількість болючих суглобів	15/71,4	16/76,1	17/80,9
Кількість набряклих суглобів	12/57,1	14/66,7	14/66,7
Індекс SLEDAI	7/33,3	13/61,9	14/66,7
Індекс SLAM	5/23,8	13/61,9	14/66,7
ШОЕ	2/9,5	12/57,1	15/71,4
С-реактивний протеїн	11/52,3	14/66,7	18/85,7
Циркулюючі імунні комплекси	1/4,7	3/14,2	8/38,0
Серомукоїд	3/14,2	5/23,8	10/68,0

Примітка. У чисельнику вказана кількість хворих, у знаменнику – відсоток (тут і в табл. 3).

### Частота побічних ефектів та відміни лікування у пацієнтів із системним червоним вовчаком у процесі фармакотерапії лефлуномідом

Побічні ефекти	Термін спостереження (n=21)		
	1 міс	3 міс	6 міс
Нудота	2/9,5	2/9,5	4/19,0
Діарея	1/4,7	2/9,5	3/14,2
Алопеція	0	1/4,7	2/9,5
Артеріальна гіпертензія	0	0	1/4,7
Висип	0	0	2/9,5
Підвищення активності трансаміназ у крові	1/4,7	2/9,5	4/19,0
Лейкопенія (<3 000 в мм <sup>3</sup> )	0	0	0
Відміна лікування	0	0	0

(19,0%), а через 6 міс – на 50% в 11 (52,3%) хворих. Щодо кількості набряклих суглобів, то в середньому по групі достовірне зменшення (на  $26,4 \pm 4,38\%$ ) цього показника спостерігали в кінці 12-го тижня лікування й ефект зберігався протягом наступних 12 тиж. Через 6 міс застосування лефлуноміду у 14 (66,7%) хворих кількість болючих суглобів зменшилася більше ніж на 20%, а у 8 (38,0%) – більше ніж на 50%.

Виявилось, що лефлуномід сприяв зменшенню й інтегральних показників активності СЧВ – індексів SLEDAI та SLAM. Так, через 4 тиж лікування у 7 (33,3%) хворих зменшення індексу SLEDAI сягало 20%, через 12 тиж кількість таких хворих збільшилася до 13 (61,9%), а через 24 тиж – до 14 (66,7%). Водночас, динаміка індексу SLEDAI була повільнішою, ніж показників стану суглобів, і достовірні зміни в середньому по групі спостерігали лише через 3 міс лікування лефлуномідом. У більшості хворих прийнятний ефект виникав після 11–12 тиж лікування і зберігався упродовж подальших 12 тиж. Лише у 4 пацієнтів індекс SLEDAI через 6 міс лікування зменшився більше ніж на 40%. У 2 хворих змін цього показника протягом перших 12 тиж лікування не спостерігали, його зниження відбулося лише протягом наступних 12 тиж. Аналогічні закономірності спостерігали і щодо індексу SLAM.

У більшості обстежених відмічено підвищення ШОЕ, вмісту СРП, серомукоїду та ЦІК у сироватці крові. В усіх хворих виявлені антинуклеарні антитіла та у 33,3% – антитіла до ds-ДНК.

Позитивні зміни з боку лабораторних маркерів з'являлися повільніше, ніж з боку клінічних показників. Вміст СРП виявився найбільш динамічним показником: у 52,3% хворих мало місце зниження цього показника на 20% і більше вже після 4 тиж лікування, а через 24 тиж – у 85,7% хворих. За 6 міс лікування концентрація СРП в середньому зменшилася з  $14,1 \pm 2,26$  до  $7,8 \pm 1,15$  мг/л, і, за винятком 2 випадків, його рівень на момент останнього обстеження не виходив за межі референтного інтервалу контролю. Подібною була і динаміка рівня серомукоїду в крові. Тоді як ШОЕ та вміст ЦІК упродовж першого місяця лікування у більшості хворих практично не змінювалися. Через 12 тиж у 12 хворих ШОЕ знизилася в межах 20% від вихідного рівня, а у 4 пацієнтів мало місце її зростання в межах 10–20%. Достовірне зменшення ШОЕ спостерігали під час останнього обстеження (в середньому –  $24,7 \pm 2,37\%$ ), за період з 3-го по 6-й місяць лікування в жодного хворого не зареєстровано підвищення цього показни-

ка. Вірогідного зниження кількості ЦІК (на  $18,9 \pm 3,56\%$ ) вдалося досягти лише через 24 тиж лікування.

Упродовж перших 8 тиж лікування хворі вживали преднізолон у звичайній дозі, протягом подальших 16 тиж у 13 (61,9%) хворих дозу препарату вдалося знизити (в середньому з  $12,7 \pm 1,44$  до  $9,0 \pm 0,84$  мг на добу,  $p < 0,05$ ) без втрати досягнутого ефекту лікування.

Серед побічних дій лефлуноміду найчастішими були диспептичні прояви (нудота, діарея) та зростання активності трансаміназ (табл. 3). Так, упродовж першого місяця лікування нудота виникла у 2 хворих, а через 6 міс – у 4. У жодного з них нудота не супроводжувалася блюванням.

Діарея на 1-му місяці лікування розвинулася в 1 хворого, а через 6 міс – у 3 (14,2%). У 9,5% пацієнтів, які протягом 6 міс отримували лефлуномід, реєстрували алопецію. Артеріальна гіпертензія виникла через 6 міс лікування в 1 хворого.

Транзиторне підвищення активності трансаміназ на 1-му місяці лікування зареєстровано в 1 хворого, наприкінці 6-го місяця – у 4.

Загалом побічні реакції від застосування лефлуноміду були неважкими і не потребували відміни препарату.

## Висновки

1. Інгібітор синтезу піримідинів – лефлуномід (у дозі 20 мг на добу) є ефективним засобом лікування хворих на СЧВ із домінуючим суглобовим синдромом. Терапевтичний ефект лефлуноміду, що виявляється в достовірному зниженні показників суглобового синдрому, досягається через 1 міс лікування. Упродовж подальших 5 міс позитивна динаміка наростала.

2. Застосування лефлуноміду супроводжується достовірним зниженням вмісту СРП та серомукоїду через 3 міс лікування зі збереженням ефекту протягом подальших 3 міс, зниженням ШОЕ та кількості ЦІК через 6 міс лікування.

3. Застосування лефлуноміду дає змогу знизити дозу глюкокортикоїдів у середньому на 30% у 13 (61,9%) хворих без втрати терапевтичного ефекту.

4. Побічні дії лефлуноміду здебільшого розцінюють як неважкі та зворотні і не потребують його відміни. Найтипівішими з них були виникнення нудоти та транзиторне підвищення активності трансаміназ у сироватці крові.

5. Встановлена ефективність і задовільна переносимість дають змогу рекомендувати лефлуномід для лікування хворих на СЧВ з помірною активністю процесу та вираженим суглобовим синдромом.

## Література

1. Mok C., Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56, № 7. – P. 481–490.
2. Дядик О.І., Багрий А.Е. Системний червоний вовчак. – Донецьк: Регион, 2003. – 464 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
4. Dequet C.R., Wallace D.J. Novel therapies in the treatment of systemic lupus erythematosus // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2001. – Vol. 2, № 8. – P. 1045–1053.
5. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S. Cohen, E. Hurd, J. Cush, M. Schiff, M.E. Weinblatt, L.W. Moreland et al. // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46 (3). – P. 614–624.
6. Sanders S., Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 323 (4). – P. 190–191.
7. Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacokinetic properties of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors: 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-[3'-methyl-4'-(trifluoromethyl)phenyl] propanamide and related compounds / E.A. Kuo, P.T. Hambleton, D.P. Kay, P.L. Evans, S.S. Matharu, E. Little // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 4608–4621.
8. Pincus T., O'Dell J.R., Kremer J.M. Combination therapy with multiplediscuse-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 131, № 10. – P. 768–774.
9. Breedveld F.C., Dayer J.M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis // Arth. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59, № 11. – P. 841–849.
10. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E(2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes / D. Burger, N. Begue-Pastor, S. Benavent, L. Gruaz, M.T. Kaufmann, R. Chicheportiche, J.M. Dayer // Rheumatology (Oxford). – 2003. – Vol. 42, № 1. – P. 89–96.
11. Manna S.K., Aggarwal B.B. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 2095–2102.
12. Hu Y., Tu S., Liu P. A randomized, controlled, single-blind trial of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Tongji. Med. Univ. – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 72–74.
13. Treatment of acute rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up at a double blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine / D.L. Scott, J.S. Smolen, J.R. Kalden et al. // Ann. Rheum. – 2001. – Vol. 60, № 10. – P. 913–923.
14. Шевчук С.В., Станіславчук М.А., Пентюк О.О. Вплив лефлуноміду, метотрексату та їх поєднання на вміст інтерлейкінів та субпопуляцій лімфоцитів в крові хворих на ревматоїдний артрит // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 1. – P. 5–7.
15. Шевчук С.В., Станіславчук М.А., Пентюк О.О. Ефективність та безпека лікування хворих на ревматоїдний артрит метотрексатом, лефлуномідом та поєднанням метотрексату з лефлуномідом чи детралексом // Лік. справа. – 2003. – № 3. – P. 28–31.
16. Kessel A., Toubi E. Leflunomide in systemic lupus erythematosus // Harefuah. – 2002. – Vol. 141, № 4. – P. 355–357, 409.
17. Remer C.F., Weisman M.H., Wallace D.J. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study // Lupus. – 2001. – Vol. 10, № 7. – P. 480–483.
18. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus / L.S. Tam, E.K. Li, C.K. Wong, C.W. Lam, C.C. Szeto // Lupus. – 2004. – Vol. 13, № 8. – P. 601–604.
19. Derivation of the SLEDAI / C. Bombardier, D.D. Gladman, M.B. Urowith, D. Caron, C.H. Chang // Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 630–640.
20. Reliability and six systems for the clinical assessment of activity in systemic lupus erythematosus / M.Y. Liang, S.A. Socher, M.G. Larson, P.H. Schur // Arthritis Rheum. – 1989. – Vol. 32. – P. 1107–1118.
21. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis / D.M. Ritchie, J.A. Boyle, J.M. McInnes et al. // Q. J. Med. – 1968. – Vol. 37. – P. 393–406.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

С. Шевчук

Проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения лефлуномида у 21 больного системной красной волчанкой с преимущественным поражением суставов. Исследования показали, что применение лефлуномида сопровождается достоверным снижением некоторых клинических показателей. Так, через 6 мес суставной индекс Ричи снизился на  $30,4 \pm 3,06\%$ , в то же время индексы активности системной красной волчанки – SLAM и SLEDAI – на  $23,1 \pm 3,57$  и  $21,9 \pm 2,93\%$  соответственно. Также наблюдалось снижение скорости оседания эритроцитов, уровней С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов в крови. Через 6 мес применения препарата удалось уменьшить суточную дозу глюкокортикостероидов (преднизолон) с  $12,7 \pm 1,44$  до  $9,0 \pm 0,84$  мг ( $p < 0,05$ ) у 13 (61,9%) больных. Применение лефлуномида сопровождалось транзиторным повышением уровней трансаминаз в сыворотке крови (у 19% больных) и диарейным синдромом (у 14%).

## INVESTIGATION OF LEFLUNOMIDE TREATMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

S. Shevchuk

The efficacy and safety of leflunomide in the treatment of systemic lupus erythematosus with dominant articular syndrome in 21 patients were evaluated. The use of leflunomide is associated with a reliable positive dynamics regarding clinical findings: in 6 months articular Richie index decreased by  $30,4 \pm 3,06\%$ , systemic lupus erythematosus activity index – SLAM and SLEDAI – by  $23,1 \pm 3,57\%$ , and  $21,9 \pm 2,93\%$  respectively.

Index the influence of leflunomide ESR, C-reactive protein level, cirk in blood decrease. In 6 month leflunomide treatment the dose of glucocorticoids (prednisolon) decreased from  $12,7 \pm 1,44$  to  $9,0 \pm 0,84$  mg per day ( $p < 0,05$ ) in 13 (61,9%) patients. Leflunomide caused transitional activity increase in blood serum (in 19% of patients) and diarrheal syndrome (in 14%).