

РАЗНОЕ

УДК 616.5-002.525.2-08

Ш. Н. Оспанова

ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Семипалатинская государственная медицинская академия МЗ Казахстана

В представленной работе дана оценка эффективности цитозара в качестве базисного лечения больных системной красной волчанкой (СКВ). Цитозар относится к цитотоксическим препаратам. Изучена динамика клинических проявлений при лечении данным препаратом 37 больных СКВ с активностью II–III степени. Терапевтический эффект оценивался непосредственно после лечения через год и через 2 года. Представлена схема лечения и анализ динамики клинико-лабораторных показателей; обоснованы показания к применению.

Ключевые слова: терапия цитозаром, системная красная волчанка

За последние 20 лет благодаря рациональному использованию глюкокортикоидов и цитостатиков удалось значительно улучшить жизненный прогноз. Однако проблемы терапии волчанки полностью не решены, уровень смертности от волчанки остается высоким. Анализ литературы показал, что на сегодняшний день успешно применяемым цитостатиком при лечении высокой активности системной красной волчанки (СКВ) является только циклофосфан [4]. Но длительная терапия циклофосфаном приводит к тяжелым осложнениям. Наиболее частыми из них являются: геморрагический цистит – до 30%, миелодепрессия, преимущественно нейтропения, что может способствовать инфекционным осложнениям.

Во всем мире продолжается поиск возможностей эффективного лечения СКВ. Нами в качестве базисного лечения СКВ предложен цитозар – цитозар-цитостатик, относящийся к антиметаболитам, замедляющий или блокирующий репликацию ДНК-пролиферирующих клеток. Цитозар впервые синтезирован американской компанией “Апджон”; с конца 60-х годов успешно применяется в лечении острых и хронических миелобластных лейкозов, острых лимфолейкозов [1, 2, 6]. Особенностью цитозара является то, что малые дозы препарата позволяют уменьшить цитотоксическое воздействие на нормальный гемопоэз, особенно у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями [2, 7]. Малые дозы цитозара используются при лечении больных с тяжелыми инфекциями в момент диагностики, с осложненными хирургическими вмешательствами, беременностью [6]. В 1994 г. R. Yung с соавт. [8] описал случаи эффективного лечения двух больных СКВ, основным клиническим проявлением которой было тяжелое поражение кожи, малыми дозами цитозара. В обоих случаях отмечена положительная динамика

кожного синдрома в первые 2 недели лечения при отсутствии побочных эффектов. Настоящая работа посвящена анализу эффективности терапии цитозаром больных СКВ с высокой активностью, острым и подострым течением, с активным волчаночным нефритом, генерализованным васкулитом, при неэффективности глюкокортикоидов.

Методика. Проанализировано влияние цитозара на клинические и иммунологические показатели клеточного и гуморального иммунитета, антинуклеарного фактора (АНФ). В исследуемую группу вошли 37 больных с достоверным диагнозом СКВ, уточненным вариантом течения и активности болезни. Клиническая характеристика больных к началу лечения представлена в табл. 1.

Анализ характера течения показал, что больные с наиболее тяжелым течением (острое и подострое) составили 97%; выявлена высокая активность болезни только II и III степени. Таким образом, большинство больных были с неблагоприятными вариантами болезни: с высокой активностью волчаночного процесса и тяжелым характе-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Вид лечения	
	Цитозар (n=37)	
	абс.	%
Течение: острое	2	5
подострое	34	92
хроническое	1	3
Активность, степень: I	–	–
II	18	49
III	19	51
Средний возраст на момент диагностики СКВ	25,6 ± 1,3	
Длительность болезни	7,15 ± 0,8	

ром течения. Длительность болезни – от 4 мес. до 23 лет. Особенностью клинической картины была выраженная полисиндромность, что отражено в табл. 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, пролеченных цитостатиками к началу лечения

Общие симптомы	Частота признаков	
	п	%
Лихорадка ($t > 37,5$)	22	59
Алопеция	26	70
Дерматит (“бабочка”, неспецифическая эритема)	23	62
Артрит	13	35
Кардит	26	70
Пневмонит	13	35
Нефрит	23	62
Поражения нервной системы	25	67
Гепатолиенальный синдром	23	62
Лимфаденопатия	25	67
Стоматиты	21	57
Синдром Рейно	14	37

Необходимо отметить, что полисиндромность у большинства больных проявилась уже в первый год заболевания. Наиболее часто наблюдался дерматит в виде высыпания по типу “бабочки”. Признаки кардита проявлялись миокардитом, симптомами митрального, реже аортального, пороков, уплотнением клапанов и подтверждались ЭКГ и ЭХОКГ данными. Одним из тяжелых синдромов был нефрит, в $2/3$ случаев представленный нефротическим синдромом, артериальной гипертензией, подтвержденный лабораторными изменениями (протеинурия, эритроцитурия, в отдельных случаях креатининемия). Алопеция встречалась почти в 70% случаев, и у 5 больных наблюдалось полное выпадение волос, которое по мере купирования активности болезни у всех остановилось.

Другим важным признаком был стоматит, который проявлялся как катаральными проявлениями, так и тяжелым язвенно-некротическим стоматитом у 6 больных. Представляет диагностическую ценность и поражение нервной системы. Высокая частота данного признака объясняется многообразием клинических проявлений от мигрени и невротических состояний до клиники психозов [1], асептического менингита [1] и судорожного синдрома [2]. Лихорадка была характерна для больных с признаками генерализованного васкулита и с преимущественным поражением ЦНС. Нами учитывалась температура выше $37,5^{\circ}\text{C}$. Лимфаденопатия и гепатомегалия также встречались часто и подтверждали высокую активность болезни. Серозит выявлен у 3 больных. Цитозар применяли

согласно составленной нами инструкции по клиническому изучению цитозара при СКВ. Длительность лечения от 4 недель до 1,5 лет (4 недели – 5 больных, 12 недель – 27 больных, более года – 3 больных).

Эффективность терапии оценивали согласно общепринятым критериям: исчезновение или уменьшение клинических признаков болезни, нормализация общеклинических и иммунологических показателей, снижение принимаемой дозы гормонов. Оценку клинических признаков и лабораторных показателей проводили до начала лечения, после окончания лечения, через 1 год, через 2 года. В первую очередь снижались проявления суставного синдрома, явления кардита, поражения ЦНС (через 2 недели от начала лечения уменьшались интенсивность боли в суставах, затем и явления артрита; сократились головная боль, нарушение сна, затем более тяжелые проявления). Далее уменьшились проявления нефрита с нефротическим синдромом, генерализованного васкулита (дерматит, стоматит реагировали на лечение медленно и требовали длительного лечения – более 12 недель).

Результаты. Непосредственные результаты лечения оценивали как “значительное” улучшение при снижении стартовой активности по классификации В.А. Насоновой (1972) [4] на 2 порядка, как “улучшение” – при снижении активности на 1 порядок. Если проводимая терапия не сопровождалась динамикой клинических и лабораторных показателей и наступало ухудшение при прогрессировании болезни, несмотря на лечение, ее считали неэффективной. Количественные показатели определяли по балльной шкале SLAM.

При оценке результатов лечения цитозаром получены следующие данные: значительное улучшение – 16,2%; улучшение – 56,8%; без эффекта – 27%. Ухудшение не отмечено. Таким образом, улучшение наступило в 73% случаев. Эффект от терапии цитозаром начинался после 3–4-го введения (примерно после второй недели лечения) и проявлялся в уменьшении артралгии, затем признаков артрита, дерматита, симптомов поражения ЦНС; снижении температуры. После 5-й инъекции, как правило, наступало существенное улучшение, которое проявлялось исчезновением симптомов артрита, исчезновением мигрени, стабилизацией гемодинамических нарушений, снижением уровня протеинурии, снижением диспротеинемии, появлением тенденции к повышению показателей крови. Необходимо отметить, что значительное улучшение наступало у больных, прошедших курс лечения не менее 12 недель: купирован нефротический синдром у 4 больных; исчезали тяжелые проявления поражения ЦНС (аффективные состояния, судорожный синдром) у 3 больных; купированы проявления генерализованного васкулита у 2 больных с генерализованным васкулитом. У $1/3$ больных эффекта не было, так как курсовая доза

была минимальной для проводимых исследований – 400 мг. Причиной ограничения дозы этими показателями была плохая переносимость препаратов или невозможность дальнейшего лечения из-за социально-экономических проблем.

Динамика клинических проявлений подтверждалась и сдвигами лабораторных показателей под влиянием терапии цитостатиками, которые представлены в табл. 3.

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей (М±m)

Показатель	Цитозар (n=37)	
	до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	107,9±3,29	113±3
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,45±0,09	3,8±0,09
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,7±0,36	5,2±0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	189±8,9	208±8,2
СОЭ, мм/ч	35±2,29	19±2*
Общ. белок, г/л	62,5±1,17	67±1,2*
γ-глобулин, %	24,5±1,2	19,1±0,7*
Белок в моче, г/л	0,793±0,23	0,149±0,059*
ЦИК, ЕД опт. пл.	0,068±0,056	0,012±0,004*

Примечание. * – отмечена достоверность различий, $p < 0,005$.

Как видно из табл. 3, к концу курса лечения цитозаром и циклофосфаном отмечалось достоверное улучшение лабораторных показателей – снижение СОЭ, глобулиновых фракций, ЦИК. В результате лечения по мере снижения активности процесса повысились показатели гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, но эти изменения были не достоверными. Уровень протеинурии к концу лечения достоверно снизился.

Показателем эффективности лечения цитостатиками является снижение исходной дозы глюкокортикоидов. В среднем доза преднизолонa снижалась на 5 мг в три недели. Анализ показал, что на фоне лечения цитозаром у большинства больных СКВ удалось снизить суточную потребность в гормональных препаратах в среднем на 40% от исходной дозы. Снижение суточной потребности в гормональных препаратах непосредственно после проведенного лечения выявлено у 96% пролеченных больных. Влияние лечения цитозаром на гормонозависимость отражено в табл. 4.

Переносимость препарата в процессе лечения, как правило, была хорошей. Однако у части больных были отмечены побочные эффекты: лейкопения и диспепсия в виде тошноты, рвоты. У 4 больных появилась лейкопения. В случаях возникновения лейкопении доза препарата снижалась или делался перерыв в лечении. У 3 больных лейкопения сохранилась – препарат им был отменен. У трети больных отмечалась тошнота и у части больных рвота, однако это не являлось показанием к отмене

Таблица 4

Влияние курса лечения цитозаром на гормонозависимость

№	Снижение дозы гормонов от их суточной потребности к концу курса лечения, %	Количество больных
1	На 10–30%	12 (32,4%)
2	На 50%	3 (8,1%)
3	На 50% и более	18 (48,7%)
4	Без изменений	4 (10,8%)

не препарата. При возникновении тошноты, рвоты цитозар не отменяли, а согласно рекомендации при лечении лейкозов цитозаром [5] назначали внутривенно введение метоклопропамида в дозе 1–3 мг/кг в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия до инфузии цитозара. Ни в одном случае лечения цитозаром не зарегистрировано присоединения вторичной инфекции.

Заключение. Совершенствование терапии СКВ остается актуальной проблемой ревматологии. Ни один из известных методов не позволяет добиться положительных результатов у всех больных. Кроме того, все они обладают рядом серьезных побочных действий и осложнений, ведущих к их отмене. Ни один противоревматический препарат не может быть классифицирован как “контролирующий заболевание”. Это положение представляется принципиальным, так как должно способствовать расширению фармакологических и клинических исследований в ревматологии. Все это диктует необходимость поиска новых и совершенствования существующих методов лечения СКВ, которые бы, наряду с клинической эффективностью, активно воздействовали на основные звенья патогенеза и были лишены тяжелых побочных действий и осложнений.

Анализ динамики клинико-лабораторных данных показал эффективность цитозара при лечении СКВ с высокой активностью; при лечении вариантов с волчаночным нефритом, АФС, генерализованным васкулитом. При этом у цитозара побочные эффекты обратимы – цитопения и диспепсия, – которые не являются основанием для отмены препарата. Противопоказанием к назначению цитозара является только непереносимость самого препарата. Эти данные подчеркивают несомненное преимущество цитозара.

THE PHARMACOTHERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Sh.N. Ospanova

The evaluation of cytarabine effectiveness as basic treatment of SLE patients was given at present work. Cytarabine belongs to the group of cytotoxic preparation. The dynamic of clinical manifestations during the treatment by the preparation of 37 patient of SLE with activity II – III levels was learned. The therapeutic effect was evaluated directly after

treatment, in a year and in two years. The scheme of treatment and analysis of dynamic of clinical-laboratory indexes were presented, methods of application were substantiated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Рукавицин О.А. и др. Применение малых доз цитозин-арабинозида для лечения больных хроническим миелолейкозом // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 1. С. 55–58
2. Кучер Р.А., Исаев В.Г. и др. Малые дозы цитозара в терапии нелимфобластных лейкозов // Тер. архив. 1992. № 7. С. 21–24.
3. Миллер К. Лечение миелодиспластического синдрома малыми дозами цитозара // Гематология и трансфузиология. 1995. Т. 40. № 2. С. 13.
4. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М., 1996.
5. Пивник А.В., Идельсон Л.И., Колесникова А.С. Успешная терапия парциальной красноклеточной аплазии костного мозга малыми дозами цитозара и хлорбутином // Тер. архив. 1989. № 7. С. 143–145.
6. Файнштейн Ф.Э., Кучер Р.А. и др. Малые дозы цитозара в лечении нелимфобластных лейкозов взрослых // Гематология и трансфузиология. 1989. № 1. С. 8–11.
7. Яворковский Л.И., Рязова Л.Ю. и др. Лечение больных с миелодиспластическим синдромом малыми дозами цитозара // Гематология и трансфузиология. 1988. № 1. С. 44–48.
8. Yung R., Mc.Cune W.J., Richardson B.C. Cytosine arabinoside therapy for cutaneous systemic lupus erythematosus // Arthritis Rheum. 1994 (Suppl.). Vol. 37. R 16 (abst.).