

МЕСТО МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЙ

О.А. Антелава, Е.Л. Насонов

ГУ Институт Ревматологии РАМН, Москва

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — группа аутоиммунных ревматических заболеваний (РЗ), которые встречаются как в виде самостоятельных нозологических форм, так и синдромов при других аутоиммунных заболеваниях. В первую очередь, к ним относятся полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) [1,2].

Ведущим клиническим признаком ПМ/ДМ является поражение поперечнополосатой скелетной мускулатуры (слабость мышц плечевого и тазового поясов, проксимальных отделов конечностей, мышц шеи и спины, межреберных мышц и диафрагмы) [3]. Термин "дерматомиозит" подразумевает также поражение кожи, наиболее характерным проявлением которого являются эритематозная сыпь на лице, волосистой части головы, груди, спине, эритема Готтрона над поверхностью пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, локтевых и коленных суставов, а также параорбитальный отек и фотосенсибилизация. У многих пациентов наблюдается развитие таких системных проявлений, как феномен Рейно, ревматоидоподобный полиартрит, рука "механика", гипотония пищевода, что сближает ПМ/ДМ с другими системными заболеваниями соединительной ткани [1,3,4].

Глюкокортикоиды (ГК) по сей день остаются единственной группой препаратов с доказанным терапевтическим действием при ПМ/ДМ [1,4]. Однако у многих больных ИВМ монотерапия ГК даже в высоких дозах и длительное поддерживающее лечение оказываются недостаточно эффективными. Средствами "второго ряда" при лечении ПМ/ДМ являются такие широко известные иммуносупрессивные препараты, как метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, хлорбутин, которые эффективны далеко не у всех больных, кроме того, развитие побочных эффектов ограничивает их применение [1,5,6]. Терапия ПМ/ДМ в значительной степени остается эмпирической в связи с недостаточным числом контролируемых исследований, позволяющих определить степень доказательности эффекта терапии [7,8], поэтому поиск новых лекарственных средств остается актуальным.

Одним из направлений фармакотерапии ПМ/ДМ является применение циклоспорина А (Сандиммуна) [9,10,11]. Описано его успешное использование у пациентов с ПМ/ДМ, рефрактерных к метотрексату, азатиоприну, циклофосфану и даже к внутривенному иммуноглобулину [11]. Основными побочными эффектами циклоспорина обычно являются обратимое повышение уровня сывороточного креатинина и артериальная гипертензия, что может ограничивать его применение в оптимальных дозах.

Накоплен также некоторый опыт лечения больных ИВМ такролимусом (FK-506, Фуджимицином) — макролидным антибиотиком, продуцируемым грибами *Streptomyces tsukubaensis*, который сходен по иммуномодулирующим эффектам с циклоспорином А [12,13]. Этот препарат также рекомендуется для местного применения при лечении поражения кожи у больных ДМ [14].

Одним из наиболее обнадеживающих направлений фармакотерапии ИВМ многие годы считается использование внутривенного иммуноглобулина. Еще в 1993 г. М.С. Dalakas [15] проведено двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, доказавшее его положительный клинико-лабораторный эффект, подтвержденный данными морфологического исследования мышц. Однако, к сожалению, многие авторы обращают внимание на кратковременность эффекта внутривенного иммуноглобулина (около 6 нед.), что требует проведения повторных инфузий [16].

В последние годы для лечения ИВМ все чаще используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), в частности — инфликсимаб [17-20]. Также появились данные об успешном применении при аутоиммунных заболеваниях препаратов, блокирующих пролиферацию В — клеток, одним из которых является ритуксимаб. Имеются отдельные сообщения об его эффективности при ДМ [21-23].

Новым цитостатическим препаратом для лечения аутоиммунных заболеваний является микофенолат мофетила (Селлсепт) — иммунодепрессант антиметаболического типа, используемый для профилактики отторжения аллогенных трансплантатов [24]. Мофетила микофенолат представляет собой синтетический морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты, являющийся ее предшест-

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ММФ БОЛЬНЫХ С ДМ И ПМ [29]

N	Возраст, годы	Раса	Дз	Длг. болезни ¹ , (годы)	Доза ПЗ ² , мг	в/в Ig ³	Клиническая картина	Сопутствующая иммуносупрессивная терапия	Длг. приема ММФ, (годы)	Наблюдения на фоне приема ММФ	Побочные эффекты ММФ
1	44	негроидная	ДМ	15	20	0,4 г/кг/сут эффект - недостаточн	Мышечная слабость, кожный синдром, КФК 2874.	Азатиоприн 2мг/кг/сут - 1 год без эффекта. МТ, ЦФ - переносимость.	2,5	1. ↑ мышечной силы 2. Исчезновение кожной сыпи, 3. ↓ КФК до 943 (через 6), до 527 (через 12 мес). 4. ↓ дозы преднизолона до 5 мг/сут. 5. Отсутствие обострения	Не отмечались
2	53	европеоидная	ДМ	6	10	нет	Сохраняющаяся активность, КФК 568	МТ 15-20 мг/нед	2	1. ↑ мышечной силы 2. ↓ КФК до 354 (через 6), до 249 (через 12 мес) 3. Достигнут контроль за активностью болезни 4. Ремиссия 5. Отмена преднизолона	Не отмечались
3	28	негроидная	ПМ	4	80	0,4 мг/кг/сут (после назначения ММФ)	Обездвиженность КФК 7546	МТ 37,5 мг/нед (заменен на ММФ) Азатиоприн 2 мг/кг	2	1. ↓ КФК до 3249 через 6 мес, и до 458 (после доавления в/в Ig) 2. ↑ мышечной силы, но ходить не могла 3. После добавления в/в Ig - начала ходить и обслуживать себя 4. Через 15 мес улучшение, отмена ММФ Назначен ЦФ + в/в Ig, сепсис, смерть.	Цитопения
4	48	негроидная	ПМ	4	10	нет	Проксим. мышечная слабость, КФК 987	МТ 25 мг/нед Азатиоприн, ЦФ - переносимость	1	1. ↑ мышечной силы 2. ↓ КФК до 342 3. ↓ дозы преднизолона до 5 мг/сут	Не отмечались
5	65	негроидная	ДМ	2	60	нет	Инвалидное кресло КФК 323 Jo-1+ (без ИЗЛ)	МТ 25мг/нед + азатиоприн 150 мг/сут	3	1. Холяба при помощи палки 2. ↓ КФК до 76 (за 6 мес), до 131 (за 12мес) 3. ↓ дозы преднизолона до 15 мг/сут	Не отмечались
6	20	негроидная	ПМ	0	60	нет	КФК 5546, Обездвиженность	Нет	2	1. ↓ КФК до 1054 (за 6 мес) и до 458 через 1 год 2. ↓ дозы преднизолона до 15 мг/сут	Не отмечались
7	17	европеоидная	ДМ	2	20	нет	Jo-1+, ИЗЛ	ЦФ, МТ - переносимость	2	1. Стабилизация активности и выраженности одышки 2. КФК - норма 3. ↓ дозы преднизолона до 12,5 мг/сут	не отмечались

1- длительность болезни до начала терапии микрофенолатом, годы

2- суточная доза преднизолона (ПЗ), мг, на момент назначения микрофенолата

 3 - внутривенный иммуноглобулин, г/кг/мес
 4- клиническая картина до назначения микрофенолата

Дз - диагноз, КФК - креатинфосфокиназа, Ед/л, ММФ - микрофенолат, МТ - метотрексат, ЦФ - циклофосамид, ИЗЛ - интерстициальное легочное заболевание

венником и превращающийся в организме в активное соединение — микофенольную кислоту, которая обладает антипролиферативным действием, подавляя пролиферацию стимулированных Т- и В-лимфоцитов и образование антител [25].

Согласно литературным данным, микофенолат обладает хорошей переносимостью, что позволяет его использовать при аутоиммунных заболеваниях, в частности, системной красной волчанке (СКВ) [24]. По литературным данным, лечение микофенолатом было также проведено у 32-х больных с миастенией, 3-х — с ИВМ и у 3-х пациентов с хронической демиелинизирующей полинейропатией. Во всех случаях отмечены положительный клинический эффект и хорошая переносимость [26-28].

В целом, исследователи, использующие микофенолат, оценивают его как достаточно безопасный и хорошо переносимый препарат. Наиболее часто встречающимися и выраженными побочными эффектами микофенолата являются цитопения и сопутствующие инфекционные осложнения, реже — повышение уровней АСТ и АЛТ [29]. Описан случай развития проксимальной миопатии у больной СКВ, леченной микофенолатом [30], и нивелировавшейся после его отмены.

В последние годы появляются новые сообщения об успешном использовании микофенолата в лечении ДМ [31,32] и ПМ [33].

Так, T.Mimura с соавт. рекомендуют назначать микофенолат в случаях неэффективности традиционных иммуносупрессоров (метотрексата, азатиоприна, циклофосфана) вместе с такими препаратами, как циклоспорин А и такролимус [28]. A.C.Gelber с соавт. отметили уменьшение выраженности кожного синдрома у 4-х больных с ДМ на фоне терапии микофенолатом в течение 6-20 мес. [31]. Описан эффект микофенолата у больного с клиникой ПМ при серонегативном спондилоартрите на фоне язвенного колита, у которого применение традиционных иммуносупрессантов было неэффективно. Через 6 мес лечения микофенолатом отмечено значительное нарастание мышечной силы и улучшение показателей игольчатой электромиографии, что позволило постепенно снизить дозу ГК до полной отмены [33]. F.L.Mastaglia с соавт. также рекомендуют назначение микофенолата в случаях неэффективности метотрексата и азатиоприна, считая его при этом более безопасным и лучше переносимым, чем другие иммуносупрессивные препараты [7].

V.Majithia и V.Harisdangkul [29] представляют описание 7 женщин от 17 до 65 лет с достоверным диагнозом ИВМ (3 ПМ и 4 ДМ), согласно критери-

ям Bohan и Peter, имевших типичную развернутую клиническую картину болезни и повышенные уровни креатинфосфокиназы (КФК) на момент включения в исследование. Доза ГК варьировала от 20 до 60 мг/сут и не могла быть снижена в связи с риском обострения. Терапия традиционными иммуносупрессивными препаратами была либо неэффективной, либо приводила к тяжелым побочным явлениям, требующим ее прекращения. Лечение микофенолатом мофетила проводилось в течение 12 — 36 мес, начиная со стартовой дозы 500 мг х 2 раза в день с последующим ее титрованием до 1000мг х 2 раза в день. Исходная доза преднизолона в последующем снижалась до минимальной поддерживающей. Мышечную силу оценивали по 5-и балльной шкале. У 2-х пациентов были найдены анти Jo-1 антитела.

Характеристика этих больных представлена в табл., из которой следует, что на фоне применения микофенолата у 6 из них была отмечена положительная динамика кожного, мышечного синдромов и уровня КФК, что позволило снизить дозу преднизолона. Переносимость микофенолата в течение всего периода лечения у всех пациентов была хорошей. Одна пациентка (N3) оставалась рефрактерной к терапии, у неё отмечено лишь незначительное увеличение мышечной силы, что потребовало дополнительной терапии. Однако попытка комбинации азатиоприна и микофенолата привела к развитию цитопении.

Основываясь на полученных результатах, авторы считают, что положительный клинико-лабораторный ответ на лечение микофенолатом свидетельствует о возможности его дальнейшего использования в лечении ИВМ. Препарат может являться приемлемой альтернативой традиционным иммуносупрессорам, способствуя не только контролю активности болезни, но и служить в качестве стероидосберегающей терапии.

Противоположное мнение имеют C.Schneider и P.Grogan с соавт. [33,34], считающие, что в настоящее время недостаточно данных для оценки эффективности микофенолата в лечении ИВМ, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, с использованием новых стандартизированных индексов активности и повреждения при ИВМ.

Таким образом, на сегодняшний день очевидна необходимость дальнейших контролируемых исследований микофенолат мофетила как препарата, используемого в комбинированной терапии ПМ/ДМ, для окончательного определения его места в схемах лечения ИВМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Штутман В.З. Фармакотерапия идиопатических воспалительных миопатий. Клин. фармакол., 1995, 4(2), 57-63.
2. Dalakas M.C. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. New Engl.J.Med., 1992, 325, 1487-1498.

3. Идиопатические воспалительные миопатии. Клин.реком. Ревматология. Гл.ред. Е.Л.Насонов, М.,2005,192-201.
4. Насонов Е.Л., Штутман В.З, Саложин К.В. и др. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. Клин.мед.,1995, 2, 3-8.
5. Majithia V., Harisdangkul V. Mycophenolane mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. Rheumatol., 2005,44,386-389.
6. Joff M.M, Love L. A., Leff R. et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisolone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am.J.Med., 1993, 94, 79-87.
7. Mastaglia F.L., Zilko P.J. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. J.Clin. Neurosci, 2003,10 (1), 99-101.
8. Mastaglia F.L., Garlepp M.J., Phillips B.A.et al. Inflammatory myopathies: clinical diagnosis and therapeutic aspects. Muscle Nerve, 2003, 27, 407-425.
9. Danco K., Szegedi G. Cyclosporin A treatment of dermatomyositis. Arthr. Rheum., 1991, 34, 933-934.
10. Grau J.M., Herrero C., Casademont J. et al. Cyclosporin A as a first choice therapy for dermatomyositis. J. Rheumatol., 1994, 21, 381-385.
11. Qushmag K.A., Chalmers A., Esdaile J.M. Cyclosporin A in the treatment refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. J. Rheumatol., 2000, 27,2855
12. Oddis C, Carol P, Abu-Elmagd K et al. FK-506 treatment of polymyositis. Arthr. Rheum., 1994, 37, R19.
13. Oddis C.V., Sciruba F.C., Elmagd K.A., Starzl T.E. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. Lancet, 1999, 353, 1762.
14. Lampropoulos C.E., D' Cruz D.P. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. Ann. Rheum.Dis., 2005,64(9),1376-1377.
15. Dalakas M., Illa I. Dambrosia J. et al. Controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. New Engl.J. Med.,1993, 329,1993-2000
16. Dalakas M C. Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. Neurol., 1998,51 (suppl 5), 37-45.
17. Efthimiou P., Schwartzman S, Kagen L. Possible role for TNF-Inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis. www.annrheumdis.com
18. Hengstelman G.J., van den Hoogen F.H., Barrera P. et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor- α : preliminary observations. Eur.Neurol., 2003, 50(1),10-15.
19. Saaden C.K. Etanercept is effective in the treatment of polymyositis/dermatomyositis wich refractory to conventional therapy including steroid and other disease modifying agents. Arthr.Rheum., 2000, 43,193.-197
20. Hengstelman G., van den Hoogen F., van Engelen B., et al. Anti-TNF-blockade with infliximab (Remicad) in polymyositis and dermatomyositis. Arthr.Rheum., 2000,43, 3193-3195
21. Levin T.D. Rituximab in the treatment of dermatomyositis. Arthr. Rheum., 2005, 52, 2, 601-607.
22. Levin T.D. A pilot study of rituximab therapy for refractory dermatomyositis. Arthr. Rheum., 2002,46, (suppl 9), 488-492
23. Lambotte O., Kotb R., Maigne G. et al. Efficacy of Rituximab in refractory polymyositis. J. Rheumatol., 2005,32,1369-1370.
24. Шекшина С.В., Ключкина Н.Г., Насонов Е.Л. и др. Новые направления фармакотерапии системной красной волчанки (опыт применения микофенолата мофетила). Клин.мед., 2002, 4, 29-30.
25. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E. et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: a pilot study. Lupus, 2001, 10, 600-611.
26. Mowzoon N., Sussmsn A., Bradlry W. G. Mycophenolane treatment of myasthenia gravis, chronic idiopathic polyneuropathy and inclusion body myositis. J. Neurol.Sci, 2001, 185,119-122.
27. Ciafaloni E., Massey J.M, Tucker-Lipscomb B., Sanders D.B. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. Neurol., 2001, 56, 97-99.
28. Mimura T., Kanda N., Kubo K. Treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. Nippon Rinso, 2001,59(10),2062-2070.
29. Majithia V., Harisdangkul V. Mycophenolane mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. Rheumatol., 2005, 44, 386-389.
30. Galindo M., Cabello A., Joven B. et al. Mycophenolat mofetil in induced myopathy in a patient with lupus nephritis. reuma@h12o.es
31. Gelber A.C., Noursari H.C., Wigley F.M. et al. Mycophenolat mofetil in the treatment of severe skin manifestatonsof dermatomyosytis; a series of 4 cases. J. Rheumatol., 2000, 27, 1542-1545.
32. Tausche A.K., Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. Dermatol., 2001,202,341-343.
33. Schneider C., Gold R., Schafers M. et al. Mycophenolat mofetil in the therapy of polymyositis assotiated with polyautoimmune syndrome. Muscle Nerve, 2002, 25,286-288.
34. Grogan P. M., Katz J.S. Inflammatory myopathies. Curr. Treat. Opt. Neurol., 2004, 6(2), 155-161.

Поступила 03.04.06