

Сирош О.П., Григорчук И.П.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЙ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

В настоящее время терапия идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) остается сложной и нерешенной проблемой, обусловленной редкостью и неоднородностью данной патологической группы [1].

Основу лечения ИВМ, несмотря на отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований, по-прежнему составляют глюкокортикоиды (ГК) [2]. Благодаря противовоспалительному и иммуносупрессивному действию препараты данной группы способны снижать уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), уменьшать интенсивность кожных проявлений, способствовать нарастанию мышечной силы и уменьшению воспалительной активности по данным игольчатой электромиографии [3]. Ранее начало терапии ГК (в течение первых трех месяцев от дебюта болезни) ассоциируется с более благоприятным прогнозом течения заболевания [4]. Препараты данной группы назначают из расчета 1 мг/кг в сутки, в три приема с интервалом 2 – 4 часа. Предварительную оценку эффективности лечения проводят через 2 – 4 недели от начала приема ГК в высокой дозе. Отсутствие положительной динамики в течение 4-х недель требует пересмотра диагноза [3], в связи с чем может потребоваться выполнение повторная биопсия мышц. Пересмотр диагноза особенно важен в случае серонегативного варианта течения заболевания [5]. Эффект терапии ГК при ИВМ, в отличие от других ревматических заболеваний, развивается медленно: для восстановления мышечной силы и уровня КФК может потребоваться несколько месяцев [1]. Данную особенность необходимо учитывать при ведении пациентов, начиная снижение дозы ГК, в случае восстановления мышечной силы и нормализации уровня КФК, не ранее чем через 3 месяца приема препарата в максимальной дозе. Как правило, скорость сниже-

ние дозы ГК составляет 20-25% в месяц до минимальной эффективной дозы [2], которая не должна превышать 10 мг в сутки. По данным литературы [2], рекомендуемая общая продолжительность терапии ГК в минимальной эффективной дозе должна составлять от 6 до 12 месяцев.

Пациенты с тяжелыми проявлениями болезни, такими как быстро прогрессирующая дисфагия, интерстициальное поражение легких (ИПЛ), миокардит, ювинильный дерматомиозит требуют проведения пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг в сутки внутривенно капельно в течение трех последовательных дней) с последующим переходом на высокодозную пероральную терапию ГК по описанной выше схеме [4].

Резистентными к глюкокортикоидной терапии являются миозит с включениями, аутоиммунная некротизирующая миопатия. По данным ряда авторов [2, 6], терапия ГК эффективна лишь у 50% пациентов с ИПЛ. Отмечено, что пациенты с миозит-ассоциированным ИПЛ и нормальным уровнем КФК устойчивы к терапии ГК и имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с повышенным уровнем данного мышечного фермента [6]. Также необходимо отметить, что сохранение проксимальной мышечной слабости на фоне приема ГК может быть связано не только с отсутствием ответа на терапию, но и с развитием фиброзной и жировой инволюции мышечной ткани. Данные изменения мышц характерны для пациентов с хроническим течением ИВМ, в том числе связанным с недостаточной инициальной дозой ГК или ранним и быстрым темпом ее снижения. Клинически у таких пациентов сохраняется проксимальная мышечная слабость, а показатели активности болезни, такие как уровень КФК, результаты игольчатой электромиографии и биопсии мышечной ткани исключают наличие активного воспалительного процесса [3].

К препаратам второго ряда терапии ИВМ относят цитостатические препараты [1], из которых препаратами выбора являются метотрексат (МТ) и азатиоприн (АЗА) [2].

При ИВМ метотрексат назначают перорально или подкожно в дозе 15-25 мг в неделю. Возможность препарата вызывать развитие пневмонита требует постоянного мониторинга токсичности МТ у пациентов с ИВМ и исключает его применение при ИПЛ на фоне данной патологии [7]. Современная доказательная база эффективности МТ при ИВМ базируется лишь на двух ретроспективных исследованиях, которые продемонстрировали эффективность МТ у пациентов с дерматомиозитом (ДМ) и полимиозитом (ПМ), в том числе в случаях неэффективности монотерапии ГК [8, 9]. В одном из данных исследований назначение МТ 55 пациентам с глюкокортикоид-рефрактерными ИВМ было связано с частичным ответом на терапию у 31 человека и полным ответом у 9 участников клинического испытания [8]. В тоже время, завершённое в Европе в 2016 году проспективное рандомизированное, открытое, международное многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии метотрексатом и глюкокортикоидами по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами у пациентов с идиопатическим ПМ и ДМ (PrometheusTrial) не продемонстрировало значимого эффекта при дополнительном назначении к глюкокортикоидам МТ на ранних стадиях заболевания [11,12].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что азатиоприн сравним по эффективности с МТ [8,12]. По данным литературы [13,14], назначение АЗА при ИВМ предпочтительнее у пациентов с патологией печени и в случае ИПЛ. Начинают лечение АЗА с дозы 50 мг в сутки с эскалацией дозы на 25-50 мг каждые 1-2 недели до 1,5 мг/кг в день. При неполном ответе на терапию через 2-3 месяца, доза может быть увеличена до 2-2,5 мг/кг в сутки. Наличие у пациента почечной недостаточности требует назначения препарата в более низкой дозе. Мониторинг терапии должен включать оценку миелосупрессии, уровня печеночных ферментов и почечной дисфункции. Токсиче-

ское действие АЗА также может проявляться гриппоподобными реакциями с лихорадкой, желудочно-кишечными симптомами и панкреатитом.

Применение микофенолата мофетил (ММФ) эффективно при лечении рефрактерных кожных проявлений и миозит-ассоциированного ИПЛ у пациентов с ИВМ [15,16]. Являясь антиметаболитом, ММФ не только нарушает активацию Т- и В-лимфоцитов, но и снижает активность фибробластов, пролиферацию и продукцию профибротических цитокинов [2,6]. Терапию ММФ начинают с дозы 250-500 мг 2 раза в день, увеличивая на 250-500 мг каждые 1-2 недели до дозы 1500-3000 мг в сутки.

Циклофосфамид (ЦФ) - препарат выбора при тяжелом или быстро прогрессирующем ИПЛ. Об использовании ЦФ при ИПЛ у пациентов с ИВМ было сообщено в нескольких небольших открытых клинических исследованиях [17,18]. В группе из 17 пациентов с ИПЛ, которые дополнительно к преднизолону в течение 6 месяцев получали ежемесячно внутривенно ЦФ (300-800 мг/м² в месяц), у 11 пациентов уменьшилась одышка; 6 из 7 пациентов смогли отказаться от кислородной поддержки, в которой они нуждались на момент начала исследования; 12 больных продемонстрировали улучшение жизненной емкости легких на 10% и более [17]. Ограниченное количество показаний для использования ЦФ при ИВМ связано с небольшим количеством исследований, подтверждающих его эффективность при ПМ и ДМ, а также с высоким риском развития побочных эффектов, включая злокачественные новообразования.

В настоящее время для лечения ИВМ также используют циклоспорин А и такролимус. Данные препараты показаны пациентам с резистентной формой заболевания и ИПЛ. Циклоспорин А и такролимус, являясь ингибиторами кальцинейрина первого и второго поколения соответственно, ингибируют продукцию интерлейкин-2 и интерлейкин-2-индуцированную активацию Т-лимфоцитов, что обосновывает их применение при ИПЛ у пациентов с ИВМ [6]. Такролимус – более мощный ингибитор активации Т-клеток, чем циклос-

порин. По данным ряда исследований он превосходит циклоспорин А по эффективности и отличается лучшей переносимостью [19].

В последнее время ряд исследований продемонстрировали эффективность внутривенно иммуноглобулина (ВВИГ) у пациентов с ИВМ. В открытом проспективном исследовании с участием 35 пациентов с ПМ назначение ВВИГ было связано с клиническим улучшением у 70% пациентов, при этом у половины пациентов стабилизация состояния сохранялась и через три года после завершения терапии [20]. В другом двойном слепом контролируемом исследовании ВВИГ был эффективен у 15 пациентов с рефрактерной формой ДМ [2]. Есть сообщение об использовании подкожной формы иммуноглобулина у семи пациентов с ИВМ. У всех участников исследования наблюдалось увеличение мышечной силы, улучшение качества жизни и снижение КФК, что позволило им снизить дозу ГК и отменить цитостатическую терапию [5].

Иммуноглобулин обычно назначают в дозе 2 г/кг в месяц пациентам с резистентной формой ИВМ, тяжелой дисфагией и ИПЛ, устойчивым к традиционной иммуносупрессивной терапии [2]. Преимуществами иммуноглобулина являются его безопасность при применении на фоне инфекции, а также возможность использования препарата одновременно с другими иммунодепрессантами [2]. Необходимо отметить, что высокая стоимость иммуноглобулина ограничивает его применение на длительный срок.

Обнадеживающие результаты получены при применении ритуксимаба – моноклонального химерного антитела к CD20+антигену В-лимфоцитов [6]. По данным регистра Франции, из 30 пациентов с ИВМ, рефрактерных к терапии ГК и как минимум к одному из иммунодепрессантов, ритуксимаб был эффективен более чем у 50% пациентов [1]. В настоящее время назначение ритуксимаба показано при антисинтезном синдроме, тяжелом ИПЛ с исходно низкими показателями жизненной емкости и диффузионной способности легких, высоком уровне миозит-специфических антител и для лечения потенциально резистент-

ных подтипов, включая SRP-ассоциированную аутоиммунную некротизирующую миопатию [3].

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что в настоящее время оптимальных стандартных схем лечения идиопатических воспалительных миопатий не разработано. Доказательная база применяемых при данной патологии лекарственных препаратов чрезвычайно мала, а поиск новых методов фармако-терапии осложнен редкостью данной нозологической формы.

Литература

1. Антелава О.А., Насонов Е.Л. Идиопатические воспалительные миопатии: основные клинико-иммунологические варианты, трудности дифференциального диагноза и терапии. Клиническая медицина 2014;3:19–25.
2. Moghadam-Kia S., Aggarwal R., Oddis C. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(11):1265–1275.
3. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л.Насонова.–М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017–464 с.
4. Антелава О.А., Хитров А.Н., Насонов Е.Л. Идиопатические воспалительные миопатии. РМЖ 2007;26:1951.
5. Lilleker J., Murphy S., Cooper R. Selected aspects of the current management of myositis. Ther Adv Musculoskel Dis 2016;8(4):136–144.
6. Антелава О.А., Бондаренко И.Б., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Респираторные нарушения при полимиозите / дерматомиозите. Современная ревматология 2014;1:31–38.
7. Saravanan V., Kelly C.A. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004 43(2):143–147.
8. Joffe M.M., Love L.A., Leff R.L., et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med 1993;94(4):379–387.
9. Newman E.D., Scott D.W. The use of low-dose oral methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. J Clin Rheumatol 1995;1(2):99–102.
10. Combined treatment of methotrexate + glucocorticoids versus glucocorticoids alone in patients with polymyositis and dermatomyositis (Prometheus). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651040>.
12. Miller J., Walsh Y., Saminaden S., et al. Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. J Neurol Sci 2002;199(Suppl 01):S53.
13. Marie I., Hachulla E., Chérin P., et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 2002;47:614–622.
14. Douglas W.W., Tazelaar H.D., Hartman T.E., et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1182–1185.

15. Pisoni C.N., Cuadrado M.J., Khamashta M.A., et al. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):516–518.
16. Rowin J., Amato A.A., Deisher N., et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 2006;66(8):1245–1247.
17. Yamasaki Y., Yamada H., Yamasaki M., et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:124–130.
18. Mok C.C., To C.H., Szeto M.L. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand J Rheumatol* 2003;32:181–183.
19. Wilkes M.R., Sereika S.M., Fertig N., et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2439–2446.
20. Cherin P., Pelletier S., Teixeira A., et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):467–474.

Репозиторий БГМУ