

УДК 616.002.77:616-08:615

© Г.Н. Кошукова, 2012.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Г.Н. Кошукова

Кафедра внутренней медицины №2, Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF BIOLOGICAL PREPARATIONS AT PATIENTS WITH RHEMATOID ARTHRITIS

G.N. Koshukova

SUMMARY

The paper describes the experience of using genetically engineered drugs in patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. The advantage of using this class of drugs consists in pronounced and rapid therapeutic effect. The most common adverse events in treatment with use of biological agents have been established, both during the infusion and after the infusion period.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Г.М. Кошукова

РЕЗЮМЕ

У статті описаний досвід застосування біологічних генно-інженерних препаратів у хворих з метотрексат-резистентним ревматоїдним артритом. Відзначені переваги використання даного класу препаратів – виражений і швидкий терапевтичний ефект. Вказані найчастіші небажані явища при лікуванні біологічними препаратами, як у період проведення інфузій, так і у період після їх проведення.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, биологические препараты.

Термин биологические препараты (от англ. biologics) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам. Значительный прогресс в расшифровке общих закономерностей иммунных реакций и в установлении важнейшей роли цитокинов в патогенезе ревматических заболеваний обусловили принципиальные достижения в лечении ревматоидного артрита (РА) [1-5]. В последние 10-15 лет отмечен существенный прогресс в возможности контролировать течение болезни. Это связано как с изменением подходов к ведению больных (концепция «раннего РА» и «окна возможности»), так и со значительным расширением спектра лекарственных препаратов [2-4,6]. Современная патогенетическая терапия РА базируется на применении трёх категорий иммуносупрессивных средств – базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов (ГК) и биологических генно-инженерных препаратов [1-3,5-9].

Применение биологической терапии позволило, используя физиологические механизмы и изменяя их направленность и количественную выраженность,

воздействовать на специфические «мишени» патогенетической цепи заболевания [1,4,6-9].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности применения биологической терапии у больных метотрексат-резистентным ревматоидным артритом (РА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено лечение 69 больных с метотрексат-резистентным РА II степени активности, получавших комбинированную терапию метотрексатом 15-25 мг в неделю и биологические агенты разных групп. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида применяемой биологической терапии. Так, пациенты 1-й группы (n=28) в дополнение к терапии метотрексатом получали блокаторы TNF- α , 2-й группы (n=19) – анти-IL-6, 3-й группы (n=22) – анти-B-клеточную терапию. Средний возраст больных составлял $46,2 \pm 10,03$ лет, длительность заболевания от 6 мес. до 8 лет. Группой контроля (n=30) являлись больные РА, сопоставимые по полу и по возрасту, получавшие монотерапию метотрексатом в сравнимых дозировках. Диагноз РА верифицировался по критериям Американского колледжа ревматологов (ACR) [10], отсутствовала сопутствующая клинически значимая патология, что позволяло расценивать группу пациентов как однородную.

У всех больных ежемесячно проводилось пол-

ное физикальное обследование, оценка суставного статуса, определение активности заболевания с использованием ВАШ (оценка болевого синдрома, оценка общей активности заболевания пациентом и оценка общей активности заболевания врачом), оценка продолжительности утренней скованности, стандартные лабораторные исследования.

По результатам 6-месячного наблюдения был проведён анализ эффективности и выявления частоты и спектра нежелательных явлений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как результат применения биологической терапии отмечен выраженный положительный эффект, который был зарегистрирован уже через 1 месяц

после начала лечения. Первым проявлением позитивных изменений у пациентов, в комплексное лечение которых включались биологические препараты, являлось уменьшение продолжительности периода утренней скованности. Через месяц после начала терапии он составлял 38.62 ± 12.31 мин, в то время как у пациентов контрольной группы аналогичный показатель равнялся 106.46 ± 22.17 мин. Через полгода применения биологических препаратов у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп продолжительность утренней скованности в среднем составляла 14.06 ± 3.27 минут, у пациентов группы контроля – 94.44 ± 26.14 минут ($p < 0.001$). Динамика клинических показателей у больных РА до начала применения биологической терапии и через 6 месяцев терапии представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинические показатели активности заболевания до начала проведения биологической терапии и через 6 месяцев лечения

Показатели исследования	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=19)		3-я группа (n=22)		Группа контроля (n=30)	
	до леч-я	после леч-я	до леч-я	после леч-я	до леч-я	после леч-я	до леч-я	после леч-я
ВАШб, мм	67.67 ± 8.69	$21.14 \pm 4.31^*$	68.12 ± 7.92	$20.82 \pm 5.11^*$	67.34 ± 8.22	$17.42 \pm 4.87^*$	68.20 ± 7.89	61.24 ± 7.93
ВАШв, мм	54.12 ± 5.49	$19.72 \pm 6.17^*$	56.23 ± 6.21	$19.41 \pm 5.91^*$	56.11 ± 6.02	$17.33 \pm 5.73^*$	60.56 ± 6.03	58.84 ± 6.12
ВАШп, мм	64.67 ± 6.61	$32.43 \pm 5.62^*$	65.12 ± 8.42	$35.19 \pm 6.02^*$	66.48 ± 7.67	$31.62 \pm 6.38^*$	65.88 ± 6.93	61.68 ± 6.73
DAS 28, у.е.	3.46 ± 0.11	$1.92 \pm 0.07^*$	3.37 ± 0.09	$2.01 \pm 0.08^*$	3.41 ± 0.11	$1.98 \pm 0.07^*$	3.39 ± 0.12	2.96 ± 0.09

Примечание.* – $p < 0.001$

Исходно высокие значения ВАШ достоверно снижались во всех группах, пациентам которых вводились биологические препараты ($p < 0.001$), в отличие от группы пациентов, получавших монотерапию метотрексатом. Наилучшие показатели отмечались в группе пациентов, получавших анти-В-лимфоцитарную терапию, однако количество наблюдаемых пациентов не позволяет экстраполировать полученные результаты на всю популяцию больных РА, и сохраняется необходимость в накоплении данных и продолжении анализа. Недостаточная эффективность проводимой терапии отмечена у одной пациентки из группы применения блокаторов TNF- α и у одной пациентки из группы применения анти-В-лимфоцитарной терапии, что выражалось в сохранении болезненности и припухлости суставов на фоне стабильного повышения острофазовых показателей. Достижение клинико-лабораторной ремиссии также подтверждалось снижением показателей индекса DAS28 с 3.46 ± 0.11 до 1.92 ± 0.07 у пациентов 1-й группы, с 3.37 ± 0.09 до 2.01 ± 0.08 у пациентов 2-й группы и с 3.41 ± 0.11 до 1.98 ± 0.07 у пациентов 3-й группы ($p < 0.001$), в отличие от пациентов группы контроля, которые сохранялись высокие показатели DAS28,

не имеющие достоверных отличий от изначальных показателей.

Проведённый анализ также показал увеличение на 32% частоты возникновения нежелательных явлений в группе пациентов, получавших биологическую терапию, по сравнению с аналогичным показателем в группе пациентов, проводивших монотерапию метотрексатом. Нежелательные явления отмечались как во время проведения инфузии, так и в период между проведением инфузий. Во время введения биологических препаратов чаще всего отмечались аллергические реакции в виде кожной сыпи (8.7%), повышения артериального давления (17.39%), тахикардии (14.49%), повышения температуры тела (4.35%). Появление кожной сыпи выявлялось в основном у пациентов, получавших анти-В-лимфоцитарную терапию, что сопоставимо с литературными данными [11,12]. В то время как повышение артериального давления превалировало в группе применения блокаторов TNF- α . Лидирующие позиции среди нежелательных явлений в постинфузионном периоде занимали инфекции верхних дыхательных путей (46.38%), Herpeslabialis (10.14%), независимо от вида применяемой биологической терапии. В группе па-

циентов, получавших анти-TNF- α -терапию, выявлялось превалирование инфекционных процессов как верхних дыхательных путей (24.64%), так и нижних дыхательных путей (13.04%), и мочевыводящих путей (7.25%). Развитие артериальной гипертензии в 15.94% требовало дополнительного назначения антигипертензивных препаратов. При применении анти-IL-6 терапии чаще регистрировались нежелательные явления со стороны ЖКТ – тошнота (13.04%), послабление стула (10.15%), которые не требовали назначения дополнительных медикаментов.

Также обращало на себя внимание развитие нейтропении умеренной интенсивности (7.25%), которая не потребовала отмены препарата. Среди редких нежелательных явлений отмечена нейтропения, которая в 1,45% случаев расценивалась как токсическая и требовала отмены препарата. При подкожном введении биологических агентов в 9.12% случаев отмечены локальные изменения в месте инъекции. Среди пациентов группы контроля достоверно чаще отмечалось повышение уровня печёночных ферментов (23.33%) и выпадение волос (13.33%).

ВЫВОДЫ

Таким образом, отмечено достаточно быстрое наступление терапевтического эффекта при назначении различных групп биологических препаратов, что подтверждает потенцирование эффекта болезнь-модифицирующих препаратов и даёт возможность, не увеличивая их дозировок, достигать клинико-лабораторной ремиссии в более сжатые сроки.

Не оспаривая высокий терапевтический эффект применения биологических агентов, следует обратить внимание на необходимость тщательного обследования пациентов перед назначением указанной группы препаратов для предотвращения развития серьёзных нежелательных явлений и рутинного мониторинга в течение всего периода проведения терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головач И.Ю. Ревматоидный артрит: достижения биологической терапии и интерпретация клинических исследований//Рациональная фармакотерапия, научно-практический журнал. 2011. – № 4. – С. 29-34.
2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение. – К.: Морион, 2001. – 272 с.
3. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
4. Коваленко В.Н. Ревматические заболевания: современные тенденции фармакотерапии. Укр. ревматол. журн., 2011. 3(37):5-11.
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 290–331.
6. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
7. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537–45.
8. Tak P., Kalden J.R. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, 13(Suppl.1):S5.
9. Коваленко В.Н., Головач И.Ю., Борткевич О.П. Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул. Укр. ревматол. журн., 2012, 3(49): 5-14.
10. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis// *Arthr. Rheum.* –1998.-Vol.27.–P.389-395.
11. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Науч-практичревматол 2009;1(Прил.):3–22.
12. Проценко Г.А. Перспективы применения ритуксимаба в ревматологии. Укр. ревматол. журн., 2009;1(35):44-47.