

УДК: 616.72-002.77

## Опыт лечения ревматоидного артрита. Новые технологии (случай из практики).

Р.К. Усеинов, И.А. Иськова, С.Н. Захарова, И.Л. Кляритская

КРУ «КТМО «Университетская клиника», отделение ревматологии, г. Симферополь

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, лечение, диагностика

**Р**евматоидный артрит (РА) — наиболее частое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции достигает 1,0%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) через 10 лет от начала болезни 60–90% пациентов теряют трудоспособность, а треть становятся полными инвалидами.

Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику группы препаратов, которые объединяют общим термином — биологические агенты. В отличие от традиционных БПВП и глюкокортикоидов, для которых характерны неспецифические противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, биологические агенты оказывают более селективное действие на гуморальные и клеточные компоненты воспалительного каскада, лежащего в основе иммунопатогенеза РА. Среди чрезвычайно широкого спектра провоспалительных медиаторов, принимающих участие в развитии РА, особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , который рассматривается как основная мишень для терапии ревматоидного артрита.

Предполагаемые механизмы, которые служат патогенетическим обоснованием применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  при РА следующие:

- ✓ Подавление синтеза других провоспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов, других (металлопротеиназы, простагландин E2)

- ✓ Подавление активации и функции лейкоцитов (молекулы адгезии, ангиогенез)
  - ✓ Подавление врожденного иммунитета
  - ✓ Модуляция иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги)
- Адалимумаб (Хумира®, «Эббот Лэбораториз») является первым и пока единственным препаратом, представляющим собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ . В настоящее время лечение адалимумабом получают свыше 110 000 пациентов более чем в 67 странах мира. При тяжелом или среднетяжелом РА его применяют в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТ) или другими БПВП. Кроме того, адалимумаб можно применять как препарат первого ряда у пациентов с ранним быстро прогрессирующим тяжелым РА, а также псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом.

### Клинический случай

Больная М., 59 лет впервые была госпитализирована в ревматологическое отделение КРУ «КБ им. Н.А. Семашко» в 2006 году по поводу остеоартроза коленных суставов, рентгенологическая стадия III, с начальными явлениями анкилозирования правого коленного сустава и воспалительной кистой Бейкера, реактивным синовитом. После лечения отмечалась клиническая ремиссия до 2009 года: у пациентки сохранялся умеренный болевой синдром при статической нагрузке преимущественно в правом коленном суставе, рецидива синовита не было. По поводу остеоартроза больная получала курсы хондропротекторов: хондроитин сульфат, глюкозамина

сульфат, физиотерапию.

Ранний ревматоидный артрит у больной был диагностирован в ревматологическом отделении КРУ «КБ им. Н.А. Семашко» в апреле 2009 года, когда развились выраженные признаки поражения опорно-двигательного аппарата: клиника полиартрита с вовлеченностью обоих лучезапястных суставов, II, III и IV пястных суставов обеих кистей, локтевых суставов, плечевых суставов, грудино-ключичных суставов, челюстных и коленных суставов. Симметричность артрита сопровождалась синдромом выраженной утренней скованности в ночное время и более трех часов в утренние часы, высокими показателями лабораторной активности: повышение СОЭ – 50 мм. в час, СРБ – 12,86 мг/л (норма до 5,0), повышением титров ревматоидного фактора (РФ) до 207,8 МЕ/мл (норма до 14,0) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (А-ССР) – 107,1 Ед/мл (норма до 17,0). Рентгенологические изменения соответствовали III стадии РА: на рентгенограмме наблюдалось выраженное сужение суставных щелей, остеопороз, начальные краевые эрозии во II, III пястных суставах обеих кистей – общим числом 5. Была оценена активность процесса по индексу DAS 28, которая составила – 7,14, что соответствовало третьей степени активности заболевания. При оценке активности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 90 мм. Качество жизни оценивалось пациенткой как неудовлетворительное, больная нуждалась в посторонней помощи.

В выборе тактики лечения ревматоидного артрита учитывались особенности сопутствующих заболеваний, которые являлись противопоказанием к интенсивной терапии глюкокортикостероидами. При назначении базисной терапии – Метотрексат 7,5 мг, наблюдались побочные эффекты (диспепсические явления, повышение АЛТ более 2-х норм), из-за чего прием препарата был отменен. Терапия продолжалась с применением мелоксикама, локально – периартикулярно однократно использовался дипроспан и курс физиотерапии. В этот период наблюдалась декомпенсация пациентки: повысилась гликемия на фоне приема ГКС, повысилась степень тяжести СН, наблюдалось обострение хронического пиелонефрита и прогрессия диабетической нефропатии.

Клинические особенности течения заболевания потребовали коррекции лекарственной терапии РА: в терапию был включен лефлуномид 20 мг в сутки (с предварительной пульс-терапией по 100 мг 3 дня), медрол 8 мг в сутки перорально, плаквенил 200 мг в сутки. В этот же период у пациентки была диагностирована НПВП-гастропатия с эрозивным дуоденитом (положительный уреазный тест). Сложившаяся клиническая ситуация требовала проведения курса антихеликобактерной терапии, которая завершилась успешно к сентябрю 2009 г, однако клиника эрозивного бульбита сохранялась. Было повторно предпринято клиническое обсуждение протокола лечения ревматоидного артрита с уча-

стием специалистов гастроэнтерологов, в результате которого была снижена доза медрола до 4 мг перорально, внутримышечный и пероральный прием НПВП был приостановлен. Продолжилась терапия НПВП-гастропатии (прием ингибиторов протонной помпы). По поводу терапии РА повторно была использована локальная терапия дипроспаном.

Учитывая, что у пациентки М. наблюдалась высокая активность иммунновоспалительного процесса, быстропрогрессирующий вариант РА, и присутствовала значительная ограниченность в выборе лекарственных препаратов из-за сопутствующих заболеваний и их осложнений, было принято решение о использовании в данной ситуации биологической терапии.

Пациентка была информирована о терапии ревматоидного артрита Адалимумабом и было получено информированное согласие на лечение. В терапии было решено использовать инъекционную форму метотрексата – методжект 10 мг 1 раз в неделю в сочетании с фолиевой кислотой. В комплекс терапии включен препарат бивалос, учитывая смешанный характер остеопороза (ревматоидный и менопаузальный). Первое введение Адалимумаба 40 мг п/к было проведено 03.11.09 г., без осложнений и побочных реакций (по протоколу введение Адалимумаба (Хумира®) проводится по 40 мг 2 раза в месяц. На введение методжекта в/м в дозе 10 мг также не было отмечено побочных эффектов и осложнений. После второй инъекции Адалимумаба у пациентки отмечено формирование клинко-лабораторной ремиссии ревматоидного артрита: исчезла отечность суставов, отсутствовал синдром суставной скованности, нормализовалось СОЭ до 10 мм/час., СРБ 1,07 мг/л (норма до 5,0), ревматоидный фактор снизился до 30 МЕ/мл при начальном показателе 207,8 МЕ/мл. Индекс DAS 28 составил 3,12 (низкая активность до 3,2). Индекс ВАШ – 10 мм. При контроле ФГДС – наблюдалась нормальная слизистая желудка и 12-перстной кишки, уреазный тест отрицательный. Больная больше не нуждалась в приеме НПВП.

Качество жизни было отмечено пациенткой как абсолютно удовлетворительное. Сохранялась функциональная недостаточность правого коленного сустава в связи с многолетним течением остеоартроза, при этом пациентка отказалась от использования опоры на ортопедическую трость – стабильность ходьбы обеспечивалась ношением эластического ортеза.

При контроле клинко-лабораторных данных через 5 месяцев от начала терапии Адалимумабом – отмечалась полная клинко-лабораторная ремиссия ревматоидного артрита, при рентгенологическом контроле суставов кистей отмечалось исчезновение начальных краевых эрозивных изменений в суставах кистей и значительное уменьшение проявлений остеопороза. НПВП и ГКС у больной были полностью отменены, достигнута компенсация течения сопутствующих заболеваний.

**Учитывая полученные данные необходимо отметить:**

- практически у половины пациентов, принимающих БПВП в лечении ревматоидного артрита, в течение первого года заболевания развивается эрозивное поражение суставов
- необратимые повреждения суставов диктуют необходимость раннего назначения более эффективной терапии – терапии биологическими препаратами ингибиторами ФНО- $\alpha$
- Хумира® обеспечивает быстрый клинический ответ: уменьшение воспаления, боли и скованность. Обеспечивает положительный рентгенологический ответ: снижение числа эрозий, заживление эрозий, замедление структурного повреждения суставов.
- Комбинированная терапия Хумира® + Метотрексат по данным исследований в 5 раз превосходит монотерапию метотрексатом в замедлении рентгенологического прогрессирования в суставах при ревматоидном артрите, а также длительное и стабильное поддержание клинического эффекта:
- у 31% пациентов получавшим терапию Адалимумабом в течение 1 года, клинический ответ сохра-

нялся на протяжении 4 лет

- Хумира® – обеспечивает максимальное сохранение функциональной активности при ревматоидном артрите и высокое качество жизни у пациентов

**Литература**

1. Насонов Е.А. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. *Русский мед. журнал*, 2006, №8, с.573-577
2. Насонов Е.А. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите. *Клин. фармакол. терапия*, 2007, №1, с.71-74.
3. Алекберова З.С. Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита. *Научно-практ. ревматология*, 2007, №4, с.103-108.
4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007, 180 стр.
5. Kempen J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF $\alpha$  monoclonal antibody D2E7. *Ann.Rheum.Dis.*, 1999, v.58, suppl.1, 170-172.
6. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, v.65, p.753-759.
7. Weisman M., Moreland L., Furst D., et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumour necrosis factor $\alpha$  monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin. Therapeutics*, 2003, n.25, p.1700-1721.

**Досвід лікування ревматоїдного артриту. Нові технології (випадок з практики).**

*Р.К. Усейнов, І.А. Іськова, С.Н. Захарова, І.Л. Кляритська*

Адалімумаб є першим повністю людським рекомбінантним IgG1 анти-ФНП моноклональним антитілом. Адалімумаб, як в комбінації з метотрексатом або іншими стандартними БПВП, також і в якості монотерапії, є ефективним при лікуванні хворих з активним ревматоїдним артритом, у яких була неадекватна відповідь на хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати.

**Experience in the treatment of rheumatoid arthritis. New technologies (case report).**

*RK Useinov, IA Iskova, SN Zakharova, IL Klyaritskaya*

Adalimumab is the first fully human, high-affinity, recombinant immunoglobulin G1 (IgG1) anti-TNF monoclonal antibody. Adalimumab in combination with methotrexate or standard antirheumatic therapies, or as monotherapy, is effective in the treatment of adults with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs.