

В.И. Мазуров, С.В. Долгих, Е.С. Жугрова, Ю.Б. Шульман, Р.Р. Самигуллина
 Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБАТАЦЕПТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Сергей Владимирович Долгих sergey.dolgikh@spbmapo.ru

Изучены эффективность и безопасность терапии абатацептом в сочетании с метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Показано, что под влиянием проводимой терапии снижается активность иммунновоспалительного процесса, уменьшается выраженность суставного синдрома и улучшается функциональный статус пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, абатацепт, генно-инженерные биологические препараты

EXPERIENCE WITH ABATACEPT USED IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.I. Mazurov, S.V. Dolgikh, E.S. Zhugrova, Yu.B. Shulman, R.R. Samigullina
 Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Contact: Sergei Vladimirovich Dolgikh sergey.dolgikh@spbmapo.ru

The efficiency and safety of therapy with abatacept in combination with methotrexate were studied in patients with rheumatoid arthritis. The performed therapy was shown to reduce the activity of an immune inflammatory process and the magnitude of articular syndrome and to improve the patients' functional status.

Key words: rheumatoid arthritis, abatacept, genetic engineering biologicals

Введение

Актуальность и медико-социальная значимость ревматоидного артрита (РА) обусловлены тем, что при высокой активности болезни поражение различных органов и систем ведет к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [1].

В основе комплексного лечения РА лежит подавление иммунновоспалительного процесса с помощью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикоидов [2, 3]. Однако у многих больных данные схемы лечения недостаточно эффективны и нередко вызывают серьезные побочные реакции [4]. В связи с этим продолжается поиск лекарственных средств, с помощью которых можно будет существенно улучшить результаты лечения больных, страдающих данной формой заболевания [3].

В последние годы весьма перспективными в терапии РА оказались генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), являющиеся антагонистами цитокинов и других биологически активных молекул [5].

Одно из наиболее эффективных средств для лечения больных РА — абатацепт (Оренсия). Это представитель поколения биологических препаратов с принципиально новым механизмом действия — блокадой костимуляции Т-клеток. Обладая высоким средством к CD80/CD86, экспрессированным на поверхности антиген-презентирующей клетки, абатацепт полностью связывает эти молекулы, блокируя их взаимодействие с гликопротеином CD28 на мембранах Т-лимфоцитов, что предотвращает получение Т-лимфоцитом костимуляторного сигнала и, соответственно, его полную активацию [6].

Эффективность абатацепта изучалась в нескольких рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях с участием пациентов в возрасте старше 18 лет с активным РА. Была показана высокая эффективность абатацепта как на ранней стадии болезни, так и при длительно текущем тяжелом РА, резистентном к терапии ме-

тотрексатом и/или ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [7–10].

Материал и методы

В исследование включено 19 больных РА (все женщины, средний возраст $40,7 \pm 4,9$ года). Диагноз устанавливали согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Степень, стадию и функциональный класс определяли в соответствии с классификацией Общероссийской общественной организации Ассоциация ревматологов России (АРР) 2007 г. Длительность РА составила $5,9 \pm 1,6$ года, при этом все больные были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и с высокой степенью активности (индекс DAS 28 $> 5,1$ балла), функциональным классом II–III. Из системных проявлений РА у двух больных наблюдались ревматоидные узелки, а у одного пациента — синдром Шегрена.

Определяли содержание общего белка, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), РФ, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного белка (СРБ), выполняли клинический анализ крови, проводили оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а степень функциональных нарушений определяли с помощью индекса функциональной недостаточности HAQ (Health Assessment Questionnaire). Активность РА рассчитывали с использованием интегрального индекса DAS 28 (Disease Activity Score).

Больные получали метотрексат в дозе 10–15 мг в неделю и преднизолон 5–10 мг/сут. Абатацепт назначали в качестве первого ГИБП в дозе 750 мг внутривенно капельно: исходно, через 2, 4 нед и далее через каждые 4 нед. Период наблюдения составил 24 нед.

Эффективность проводимой терапии оценивали по критериям ACR (1993).

Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 8.0 с помощью непараметрических статистических методов анализа. Критерием достоверности считали величину $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии абатацептом у больных РА наблюдалось значительное снижение активности заболевания (табл. 1). Так, снижение числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов отмечалось уже через месяц лечения. К 3-му месяцу наблюдалось уменьшение продолжительности утренней скованности с 60 [40; 120] до 20 [15; 30] мин, а также улучшение общей оценки активности заболевания.

Кроме того, медиана индекса DAS 28, исходно составлявшая 5,4 [5,0; 5,9], уже к концу 3-го месяца лечения снизилась до 3,1 [1,9; 3,8]. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение клинико-иммунологической активности РА, и к 6-му месяцу терапии медиана DAS 28 в данной группе больных составила 2,4 [2,0; 3,6] ($p < 0,05$).

На фоне лечения абатацептом у больных РА отмечалось значительное улучшение функционального статуса по индексу HAQ. Так, исходно медиана HAQ составила у них 2,3 [2,1; 2,9], через 3 мес терапии она снизилась до 1,8 [1,1; 2,6], а через полгода – до 1,5 [1,1; 2,0] ($p < 0,05$).

Клиническое улучшение сопровождалось снижением острофазовых показателей и уменьшением иммунологической активности (табл. 2).

Медиана СОЭ исходно составляла 23 [13; 40] мм/ч, через месяц терапии она снизилась до 15 [10; 24] мм/ч, а через 6 мес – до 14 [7; 19] мм/ч ($p < 0,05$). Наряду с этим в данной группе больных к концу 6-го месяца терапии наблюдалось значимое снижение уровней РФ и СРБ. Достоверных различий уровней иммуноглобулинов на протяжении всего периода наблюдения не получено, отмечалась тенденция к снижению числа ЦИК к концу 3-го месяца лечения ($p = 0,061$).

Для оценки эффективности терапии абатацептом в сочетании с метотрексатом были использованы критерии ACR. К концу 6-го месяца лечения 50% улучшения достигли 16, а 70% – 7 пациентов.

В проведенном исследовании была выполнена оценка безопасности терапии абатацептом у больных РА. За весь период наблюдения у двух пациентов была выявлена инфекция мочевых путей, а также зарегистрированы два случая острой респираторной вирусной инфекции. Однако данные случаи не требовали отмены терапии и госпитализации.

Таким образом, на основании полученных данных можно полагать, что назначение абатацепта в сочетании с метотрексатом больным РА, получавшим ранее без достаточного эффекта БПВП, является высокоэффективным методом, при этом положительная динамика отмечается уже к концу 1-го месяца лечения, однако оценивать эффективность абатацепта следует не ранее чем через 3 мес от начала терапии.

Таблица 1

Динамика клинических признаков активности РА

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
ЧБС из 28	10 [4; 14]	5 [4; 13]*	4 [3; 5]*	3 [1; 5]*
ЧПС из 28	5 [0; 4]	0*	0*	0*
Утренняя скованность, мин	60 [40; 120]	60 [30; 90]	20 [15; 30] *	24 [19; 28]*
Интенсивность боли по ВАШ, мм	70 [55; 88]	58 [50; 65]	50 [47; 55]*	42 [25; 62]*
Общая оценка состояния здоровья пациентом, мм	70 [50; 80]	58 [48; 65]	50 [36; 55]*	32 [25; 40]*
Общая оценка активности болезни врачом, мм	65 [50; 70]	40 [30; 50]*	32 [20; 50]*	33 [15; 43]*

Примечание. Здесь и в табл. 2: значения представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили]; * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
СОЭ, мм/ч	23 [13; 40]	15 [10; 24]*	17 [10; 20]*	14 [7; 19]*
IgA, г/л	2,7 [2,2; 3,4]	2,9 [2,1; 4,1]	1,9 [1,4; 2,5]	2,1 [1,6; 2,6]
IgM, г/л	1,9 [1,2; 2,2]	1,8 [1,1; 2,1]	1,9 [1,8; 2,3]	1,7 [1,5; 2,0]
IgG, г/л	12,6 [11,1; 13,5]	13,4 [10,5; 15,5]	12,0 [11,6; 14,0]	11,9 [10,9; 12,5]
ЦИК, ед.	110 [86; 133]	123 [86; 156]	81 [53; 149]	93 [64; 121]
РФ, ед/мл	80 [24; 115]	49,5 [18,5; 88]*	46 [27; 96]*	12 [6; 38]*
СРБ, мг/л	27 [22; 34]	16 [11; 20]*	8 [3; 12]*	5 [0; 6]*

1. Ревматология: Клиническая рекомендация. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит. Клиническая ревматология. Под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2005;87–140.
3. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Рациональная терапия ревматоидного артрита. М.: Миклош, 2010;224 с.
4. Диффузные болезни соединительной ткани: Руководство для врачей. Под ред. проф. В.И. Мазурова. СПб.: СпецЛит, 2009;192 с.
5. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и др. Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита. Науч.-практич. ревматол 2007;4:60–5.
6. Östör A.-J.K. Abatacept: a T-cell co-stimulation modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008;27:1343–53.
7. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effect of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2005;353:1114–23.
8. Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008;67:1096–103.
9. Schiff M., Pritchard C. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2009;68:1708–14.
10. Genovese M.C., Schiff M., Luggen M. et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy Ann Rheum Dis 2008;67:547–54.

Поступила 12.10.2011

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов
Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ОМЕГА-3-ПОЛИНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ПРИ РАННЕМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев dekar@inbox.ru

Цель — изучение влияния препарата омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) у больных ранним недифференцированным периферическим артритом (НПА) на развитие ревматоидного артрита (РА), индукцию ремиссии, назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), иммунологические проявления болезни в течение 12-недельного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 40 больных НПА с длительностью симптоматики менее 12 мес, которые получали в течение 12 нед нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и омега-3-ПНЖК (Витрум Кардио Омега-3) по 1 капсуле 2 раза в день. Контрольную группу составили 20 больных НПА, получавших терапию НПВП в течение 3 мес. Группы не различались достоверно ($p > 0,05$) по возрасту ($42,98 \pm 10,81$ и $48,25 \pm 13,92$ года), длительности симптоматики ($6,73 \pm 2,81$ и $5,95 \pm 2,54$ мес), числу позитивных по ревматоидному фактору [14 (35%) и 7 (35%)] и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду [9 (22,5%) и 7 (35%)] больных, длительности утренней скованности ($35,6 \pm 25,82$ и $37,0 \pm 19,15$ мин), числу припухших ($3,08 \pm 1,39$ и $3,30 \pm 1,21$) и болезненных ($3,63 \pm 1,63$ и $3,85 \pm 1,69$) суставов, DAS 28 ($4,21 \pm 0,65$ и $4,35 \pm 0,63$).

Результаты. Назначение омега-3-ПНЖК не повлияло достоверно на частоту развития РА, а также назначения БПВП. Клиническая ремиссия и низкая активность по DAS 28 наблюдались значительно чаще у больных основной группы, но статистической значимости не достигнуто. У 22 (55%) пациентов в основной группе и 4 (20%) — в контрольной была снижена доза НПВП, включая прием по требованию ($p = 0,013$). К 12-й неделе в основной группе достоверно снизилось число болезненных суставов, длительность утренней скованности, СОЭ, DAS 28, уровень интерлейкина 6 ($p < 0,05$), в контрольной группе достоверных изменений не выявлено. Достоверных различий по частоте нежелательных явлений не было.

Заключение. Омега-3-ПНЖК способствуют контролю над активностью воспалительного процесса, проявляют определенные иммуномодулирующие свойства и позволяют оптимизировать прием НПВП у больных ранним НПА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, недифференцированный периферический артрит, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN EARLY UNDIFFERENTIATED PERIPHERAL ARTHRITIS

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, L.N. Denisov, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Dmitry Evgeniyevich Karateev dekar@inbox.ru

Objective: to study the effect of a drug of omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFA) in patients with early undifferentiated peripheral arthritis (UPA) on the development of rheumatoid arthritis (RA), the induction of remission, the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), the immunological manifestations of the disease during a 12-week follow-up.

Subjects and methods. The study enrolled 40 patients with UPA and a symptom duration of less than 12 months, who took nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and omega-3 PUFA (Vitrum Cardio Omega-3) as one capsule twice daily for 12 weeks. A control group comprised 20 patients with UPA receiving therapy with NSAIDs for 3 months. The groups did not differ significantly ($p > 0.05$) in age (42.98 ± 10.81 and 48.25 ± 13.92 years), the duration of symptoms (6.73 ± 2.81 and 5.95 ± 2.54 months), the number of patients positive for rheumatoid factor [14 (35%) and 7 (35%)] and antibodies to cyclic citrullinated peptide [9 (22.5%) and 7 (35%)] patients, the duration of morning stiffness (35.6 ± 25.82 and 37.0 ± 19.15 min), the number of swollen (3.08 ± 1.39 and 3.30 ± 1.21) and tender (3.63 ± 1.63 and 3.85 ± 1.69) joints, and DAS 28 (4.21 ± 0.65 and 4.35 ± 0.63).

Results. The use of omega-3 PUFA did not affect significantly the incidence of RA and the use of DMARDs. Clinical remission and low DAS28 were considerably observed in the study group patients, but no statistical significance was achieved. The dose of NSAIDs, including on-demand drugs, was decreased in 22 (55%) and 4 (20%) patients in the study and control groups, respectively ($p = 0.013$). At 12 weeks, the study group showed significant reductions in the number of tender joints, the duration of morning stiffness, erythrocyte sedimentation rate, DAS 28, and interleukin 6 levels ($p < 0.05$); no significant changes were found in the control group. There were no significant differences in the frequency of undesirable events.

Conclusion. Omega-3 PUFAs contribute to the control of the activity of an inflammatory process, show some immunomodulatory properties, and can optimize the use of NSAIDs in patients with early UPA.

Key words: rheumatoid arthritis, undifferentiated peripheral arthritis, omge-3 polyunsaturated fatty acids