

Яременко О.Б.,  
Федьков Д.Л.,  
Івашківський О.І.

## ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН- $\alpha$ ТА РИТУКСИМАБУ У ХВОРИХ З ІМУНОЗАЛЕЖНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ АРТРОПАТІЯМИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме.** В роботі викладено основні положення міжнародних рекомендацій щодо лікування ревматоїдного артриту (РА) і анкілозивного спондилоартриту (АС) і власні результати застосування інгібіторів фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ІФНП- $\alpha$ ) і ритуксимабу (РТ) у 29 хворих на РА, АС і псоріатичний артрит (ПсА). Підтверджено високу ефективність і прийнятну переносимість ІФНП- $\alpha$  та РТ в лікуванні хворих на РА, у тому числі при переході з ІФНП- $\alpha$  на РТ, зафіксовано факт загосення кісткових ерозій при лікуванні РТ. У хворих з АС і ПсА застосування ІФНП- $\alpha$  на більш ранніх етапах супроводжується кращою динамікою рівня С-реактивного білка і загалом є більш ефективним порівняно з хворими на РА.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит, лікування, імунобіологічні препарати.

*"Як багато справ вважались неможливими,  
поки вони не були здійснені"*

Пліній Старший

Системні імунозалежні запальні артропатії, серед яких найбільшу питому вагу мають ревматоїдний артрит (РА) та аксіальні спондилоартрити, є серйозною медико-соціальною проблемою у всіх країнах світу. Вони призводять до ранньої втрати працездатності у осіб молодого і середнього віку та передчасної смерті [20, 31, 4].

РА – хронічне запальне аутоімунне ревматичне захворювання, яке характеризується набряком, болючістю і деструкцією переважно периферичних суглобів. Основою лікування РА є базисна терапія (БТ), яка передбачає використання синтетичних і біологічних базисних протиревматичних препаратів (БП). Паралельно застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди (ГК). Відповідно до існуючих рекомендацій [18] БТ у більшості хворих на РА починають з монотерапії метотрексатом (МТ) або лефлуномідом (ЛФ), сульфасалази-

ном (СС); значно рідше застосовують препарати золота, D-пеніциламін, азатиоприн, делягіл/плаквеніл. При неефективності початкової терапії протягом 3 міс. слід застосовувати комбіновану БТ (КБТ). Нещодавно опубліковані рекомендації EULAR регламентують початок КБТ з додавання інгібітора фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ІФНП- $\alpha$ ), особливо у хворих, що мають фактори негативно прогнозу (висока активність захворювання, ранне виникнення кісткових ерозій, позитивність за РФ та/або анти-ЦЦП у високому титрі) [23]. У світі з цієї групи препаратів для лікування РА зареєстровані інфліксимаб (ІНФ), який слід застосовувати на додаток до МТ, адалімуаб (АДА), етанерцепт, голімуаб та цертолізумаб.

Ефективність різних представників ІФНП- $\alpha$  при РА вірогідно не відрізняється, принаймні в перші місяці застосування, і вкладається у формулу 60–40–20 : 60–70% хворих, що отримують

ІФНП- $\alpha$ , досягають відповіді за ACR20, близько 40% – за ACR50 і 20% – за ACR70. Також суттєво не відрізняється їх безпечність та вплив на швидкість рентгенологічного прогресування [17, 14, 13, 22].

Серед інших біологічних БП застосовують модулятор Т-клітинної активації (абатацепт), антагоністи рецепторів інтерлейкіну-1 (анакінра) та інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб), а також анти-В-клітинний препарат ритуксимаб (РТ) [10]. РТ являє собою химерні моноклональні антитіла до CD20 рецепторів В-лімфоцитів. Клінічна відповідь на РТ більше виражена у хворих, позитивних за РФ [19, 11] та/або анти-ЦЦП [25]. Згідно останніх рекомендацій щодо застосування біологічних БП [10] РТ використовується в лікуванні хворих на РА з середнім або високим ступенем активності за умов відсутності ефекту або непереносності ІФНП-? та при наявності протипоказань до їх застосування. Однак за інформацією, що міститься в оновленому консенсусі з використання РТ при РА [8], в реальній практиці 17–20,5% хворих з РА отримували РТ як перший біологічний БП.

Окрему велику групу імунозалежних запальних артропатій складають аксіальні спондилоартрити. Головним представником цієї групи є анкілозивний спондилоартрит (АС), якому притаманні запальний біль у спині, спондиліт з формуванням синдесмофітів та подальшим анкілозуванням хребта, що часто поєднується з периферичним артритом, ентезитом і гострим переднім увеїтом [6]. В лікуванні АС застосовують немедикаментозні, фармакологічні та хірургічні методи лікування залежно від проявів захворювання, їх інтенсивності та прогнозу у конкретного хворого [33]. Неприятливими прогностичними факторами при АС є старший вік хворого, величина індексу функціонального статусу хворого – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), наявність ентезитів, тип терапії, рівень С-реактивного білка (СРБ) та позитивність за HLA-B27 [30].

Згідно доповнень 2010 р. до рекомендацій ASAS/EULAR препаратами першої лінії в лікуванні АС залишаються НПЗП [7]. Однак ці препарати справляють лише симптоматичну дію і майже не впливають на прогресування захворювання. Використання ГК обмежено при АС лише локальним застосуванням [7], а БП, зокрема МТ і СС, мають менш виражений ефект та гірший профіль безпеки порівняно з НПЗП [24, 2]. Значне підвищення ефективності терапії АС відбулось з початком використання в лікуванні даного зах-

ворювання імунобіологічної терапії (ІБТ), зокрема ІФНП-?. Декілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень продемонстрували високу ефективність ІФНП-?, зокрема ІНФ та АДА, щодо зниження клініко-лабораторної активності та покращення функціонального статусу у хворих з АС [5, 27], тому ці препарати рекомендовано для застосування у хворих з АС, резистентних до терапії НПЗП [33]. Слід зазначити, що значна кількість хворих, які можуть отримувати ІБТ в реальному житті, не включалися в рандомізовані клінічні дослідження через вік, коморбідні стани та супутню терапію [32]. Тому велике значення мають результати обсерваційних досліджень, основою яких є дані, отримані при застосуванні препаратів в повсякденній практиці. Дані Великобританського (BSRBR) та Данського (DANBIO) реєстрів підтвердили ефективність та безпечність ІБТ у хворих з АС і дали змогу визначити основні фактори, що обумовлюють відповідь на ІБТ у хворих з АС: краще відповідають на лікування хворі, які на початку терапії мали вищий рівень індексу активності АС – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [16], рівень СРБ > 14 мг/л, нижчий BASFI та молодший вік [9]. Одне з питань, яке залишається нез'ясованим – чи впливає на ефективність лікування АС тривалість періоду від початку захворювання до ініціації ІБТ, як це, наприклад, переконливо продемонстровано для РА.

Тривалий час вітчизняні ревматологи були лише свідками стрімкого розвитку нового напрямку в лікуванні ревматичних захворювань – ІБТ. В даній роботі ми узальнили власний досвід застосування цієї групи препаратів у хворих з РА, АС і псоріатичним артритом (ПсА).

#### Матеріали та методи

Проаналізовано ефективність і переносимість ІБТ у 11 хворих з РА, 14 хворих з АС і 4 хворих з ПсА, термін спостереження за якими складав не менше 6 міс. Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв ACR 1987 року [3], ПсА – відповідно до критеріїв CASPAR 2006 [26], АС – згідно модифікованих Нью-Йоркських критеріїв [29] та критеріїв ASAS [21]. ІБТ призначалась відповідно до рекомендацій EULAR [23] та ASAS/EULAR [7]. Серед 11 хворих з РА 5 осіб отримували ІНФ в дозі 3 мг/кг маси тіла шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 2 години за схемою, передбаченою інструкцією до препарату, 4 особи – РТ (двоє хворих в дозі 1000 мг внутрішньовенно крапельно двічі з інтервалом у 2 тиж за схемою, передбаченою інструкцією до пре-

парату, двоє – в дозі 500 мг за тією ж схемою), 2 особи – АДА в дозі 40 мг підшкірно 1 раз на 2 тиж.

Серед хворих, яким було призначено РТ, до включення в дослідження 3 особи раніше отримували інші біологічні БП (двоє хворих – ІНФ протягом 6 та 9 міс, одна хвора – АДА протягом 6 міс). Заміна біологічного БП у цих хворих була обумовлена неефективністю (двоє хворих) та непереносимістю (одна хвора) попереднього імунобіологічного засобу. Одна хвора отримувала РТ як перший біологічний БП.

Серед 18 хворих з АС і ПсА 13 осіб отримували ІНФ в дозі 5 мг/кг маси тіла внутрішньовенно, 5 осіб – АДА в дозі 40 мг підшкірно 1 раз на 2 тиж. Усі хворі з ПсА отримували ІНФ. Жоден з цих хворих до включення в дослідження не отримував біологічні БП.

Згідно існуючих вітчизняних рекомендацій [1] та прийнятого в нашому центрі протоколу перед початком ІБТ всі хворі були ретельно обстежені, у т.ч. стосовно туберкульозної інфекції (рентгенографія легень в 2 проєкціях) та вірусних гепатитів (HBsAg, antiHCV Ig G та M). З метою профілактики активації туберкульозної інфекції всім хворим, які отримували ІНФ чи АДА, було призначено ізоніазид по 300 мг/добу протягом 6 міс.

При обстеженні хворих з РА оцінювали індекс активності захворювання – DAS 28, тривалість ранкової скутості та якість життя хворих за Стенфордським опитувальником HAQ. Визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень в сироватці крові С-реактивного білка (СРБ), РФ та анти-ЦЦП. У хворих з АС і ПсА оцінювали індекс активності – BASDAI, та функціональний індекс – BASFI, величини ШОЕ і СРБ. Індеси BASDAI та BASFI не визначали у 3 хворих з ПсА з ураженням периферичних суглобів, натомість у них оцінювали кількість болючих та припухлих суглобів за 76 та 74 суглобами відповідно. Ефективність ІБТ щодо псоріатичного ураження шкіри оцінювали за динамікою індекса PASI.

Усі хворі з РА були жінками, середній вік становив 54,9 року. Більшість хворих мали II (45,4%) рентгенологічну стадію, по 27,3% хворих – III та IV стадію. Тривалість РА до початку ІБТ – більше 12 років. Майже 2/3 хворих (63,6%) на момент включення були серопозитивними за РФ та/або анти-ЦЦП. Переважна більшість хворих (по 81,8%) мали активність захворювання та функціональну недостатність суглобів (ФНС) II ступеня, решта – III ступеня. Ці дані в цілому відповідали досить високим середнім величинам інтегральних показників активності захворюван-

ня – DAS 28 ( $5,70 \pm 1,25$ ) та функціонального статусу хворих – HAQ ( $1,67 \pm 0,79$ ). Середні величини рівня СРБ ( $157,1 \pm 133,8$  мг/л) та ШОЕ ( $30,4 \pm 18,7$  мм/год), тривалості ранкової скутості ( $227,3 \pm 262,3$  хв.) також підтверджували значну активність запального процесу. Більше половини хворих на момент початку ІБТ приймали небіологічні БП (5 хворих – МТ в дозі від 7,5 до 15 мг/тиж, 1 – ЛФ в дозі 20 мг/добу, 1 – СС в дозі 2 г/добу). Решта хворих не приймали небіологічні БП через непереносимість (3 хворих) або неефективність (1 хвора). 7 з 11 хворих отримували НПЗП, 5 – ГК перорально в дозі від 10 до 20 мг/добу в перерахунку на преднізолон.

За демографічними та клініко-анамнестичними показниками підгрупи хворих, яким було призначено ІФНП- $\alpha$  або РТ, були співставними.

В когорті хворих з АС і ПсА співвідношення чоловіків і жінок складало 3,5:1, середній вік становив 41,8 року. Дещо переважали хворі з центральною формою АС – 60,0% проти 40,0% з периферичною. Переважна більшість хворих мали III (61,6%) або II (22,2%) рентгенологічну стадію, що пояснюється значною середньою тривалістю захворювання до початку ІБТ – майже 9 років. I рентгенологічну стадію визначали лише в групі хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів. 66,7% хворих мали ФНС II ступеня, решта – I ступеня; активність хвороби у 55,6% осіб відповідала II ступеню, по 22,2% мали I ат III ступінь активності. Ці дані відповідали середнім величинам інтегральних показників функціонального статусу хворих на АС за індексом BASFI ( $4,43 \pm 2,58$ ) та активності захворювання за BASDAI ( $5,28 \pm 1,48$ ). Третина хворих на момент початку ІБТ приймала небіологічні БП (2 хворих – МТ в дозі 15 мг/тиж, 4 – СС в дозі 2 г/добу), 66,7% хворих отримували НПЗП та лише 2 хворих (11,1%) – ГК. Середні величини рівня СРБ ( $109,8 \pm 107,3$  мг/л) підтверджують досить високу активність запального процесу.

За демографічними показниками підгрупи хворих, яким було призначено ІНФ або АДА, були співставними. У хворих, які отримували АДА, вірогідно частіше (100% проти 46,1%,  $p < 0,05$ ) виявляли III рентгенологічну стадію, вони вірогідно частіше приймали НПЗП (100% проти 53,8%,  $p < 0,05$ ). За іншими показниками ці підгрупи хворих суттєво не відрізнялись.

Ефективність і переносимість лікування оцінювали кожні 3 міс. На час проведення аналізу 9 хворих з РА спостерігались не менше 9 міс. (від 9 міс. до 3,5 років), 2 хворих – протягом 6 міс. Всі

хворі з АС та один хворий на ПсА з ураженням хребта спостерігались не менше 9 міс. (від 9 міс. до 2,7 років), 3 хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів – протягом 6 міс.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням непараметричних методів (методи Вілкоксона, Фішера, тести Вальда–Вольфовиця, Колмогорова–Смірнова). Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення**

РА. За час спостереження 2 хворих припинили лікування через неефективність, одна хвора – через непереносимість ІФНП- $\alpha$ . Отримані в загальній когорті хворих з РА результати свідчать про значне вірогідне покращення переважної більшості клініко-лабораторних показників через 3 місяці лікування (табл. 1), що підтверджує високу ефективність ІБТ вже на ранніх етапах її застосування. Так, тривалість ранкової скутості скоро-

тилась майже у 5 разів, величина інтегрального індексу активності хвороби DAS 28 зменшилась на 27,9%, функціональна здатність хворих (за НАQ) покращилась на 40,7%, ШОЕ зменшилась на третину, а рівень СРБ – на 58%. Значні вірогідні зміни тривалості ранкової скутості, індексу DAS 28 та величини НАQ зберігались протягом всіх 9 міс. спостереження. Середні значення ШОЕ та рівня СРБ почали дещо підвищуватись з 6-го міс спостереження (з 3-го по 9-й міс – відповідно на 21,1% та 34,1%), внаслідок чого їх зміни порівняно з початковими величинами стали статистично не значущими. Рівень РФ мав стійку і виражену тенденцію до зниження (протягом 9 міс – у 2,3 рази).

Протягом перших 3 міс. НПЗП було відмінено у 5 (71,4%) хворих, які отримували їх до початку ІБТ. У однієї хворої на 9-му міс спостереження прийом НПЗП було відновлено. Серед 5 хворих,

**Таблиця 1**

Динаміка змін клініко-лабораторних показників в загальній когорті хворих і в підгрупах лікування ІФНП- $\alpha$  та РТ ( $M \pm \sigma$ )

		DAS 28	Тривалість ранкової скутості, хв	НАQ	Титр РФ, МО/мл	ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л
Загалом (n=11)	До лікування	5,70±1,26	227,3±262,3	1,67±0,69	438,8±240,7	30,4±18,7	157,1±133,8
	3 міс.	4,11±1,47**	47,7±56,1**	0,99±0,76**	317,1±334,0	20,4±15,5*	66,0±81,9**
	6 міс.	4,31±1,57*	64,1±65,9*	1,00±0,75**	226,3±275,3	21,0±15,5	77,4±77,5
	9 міс.	4,52±1,03*	58,1±48,4*	0,97±0,57*	193,7±262,9	24,7±13,2	88,5±123,9
ІФНП- $\alpha$ (n=7)	До лікування	5,69±1,19	222,8±246,3	1,67±0,82	432,0±241,6	25,4±23,2	150,8±130,5
	3 міс.	4,33±1,55	53,6±59,3*	1,07±0,89*	339,0±323,8	21,0±18,0	68,6±85,6*
	6 міс.	4,7±1,58	83,6±73,6	1,11±0,85*	336,0±327,9	22,7±18,0	108,0±82,8
	9 міс.	5,02±0,67	78,7±48,0	1,15±0,60	276,0±262,9	26,5±15,6	150,0±159,6
РТ (n=4)	До лікування	5,71±1,56	235,0±328,5	1,67±0,86	448,0±293,3	39,2±23,2	168,0±159,2
	3 міс.	3,72±1,45	37,5±56,8	0,85±0,56	288,0±418,4	19,5±12,5	61,5±87,4
	6 міс.	3,63±1,51	30,0±34,6	0,80±0,58	80,0±99,9	18,0±11,7	24,0±17,0
	9 міс.	4,01±1,15	37,5±45,0	0,80±0,58	84,0±95,2	23,0±12,5	27,0±15,1 <sup>§</sup>

Примітка: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  порівняно з вихідними значеннями;

<sup>§</sup> -  $p < 0,05$  порівняно з групою ІФНП- $\alpha$

які планово отримували ГК, припинити їх прийом вдалося одній хворій (на 3-му міс ІБТ), у решти хворих дозу преднізолону було знижено в середньому вдвічі – до 5–10 мг на день. Хворі, що отримували небіологічні БП, продовжували їх прийом, за винятком однієї хворої, у якої на тлі лікування РТ було ступінчато знижено дозу і через 3 міс повністю відмінено СС.

При аналізі ефективності ІБТ в групах хворих, що приймали ІФНП- $\alpha$  або РТ, виявлено тенденцію до більш значного покращення всіх клініко-лабораторних показників при лікуванні РТ. Так, індекс DAS 28 і оцінка за HAQ у цих хворих через 9 міс. знизилась відповідно на 29,8% і 52,2% порівняно з 11,8% і 31,2% в групі хворих, які отримували ІФНП- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ). Динаміка лабораторних показників також була кращою у хворих, які отримували РТ. Зокрема, через 9 міс. лікування рівень СРБ в цій групі знизився на 84,0% порівняно з 0,6% у хворих, що отримували ІФНП- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ). Досить показовим був вплив РТ (препарату, що забезпечує елімінацію зрілих В-клітин – продуцентів аутоантител) на рівень РФ: за 9 міс лікування він знизився у 5,3 рази порівняно зі зниженням у 1,6 рази у хворих, що отримували ІФНП- $\alpha$ .

Однак зазначені відмінності не дають достатніх підстав для висновків про порівняльну ефективність РТ та ІФНП- $\alpha$  через малу кількість спостережень і неповну співставність контингентів хворих.

Переносимість лікування була доброю у 6 (54,5%) хворих, задовільною – у 4 (36,4%) та незадовільною – у 1 (9,1%) хворої. Одна хвора при-

пинила терапію ІНФ через повторні інфузійні реакції зі зниженням артеріального тиску. Серед несприятливих явищ, які не потребували відміни препарату, спостерігались інфузійні реакції (по одному епізоду) у 3 хворих, що проявлялись у двох випадках кропив'янкою, у однієї хворої – зниженням артеріального тиску. Ці реакції не повторювались і дозволяли продовжити лікування. Зафіксовано один випадок Herpes Zoster, який не рецидивував після відповідного лікування і також не потребував відміни препарату. Переносимість РТ та ІФНП- $\alpha$  суттєво не відрізнялась.

Наведемо приклад застосування ІБТ, в ході проведення якої зареєстровано факт загоєння кісткових ерозій.

Хвора Д., 67 років, хворіє на серопозитивний РА з 1999 р. За час хвороби застосовувались делагіл, МТ, ЛФ, які було відмінено через відсутність ефекту (делагіл) або побічні дії (МТ, ЛФ). З квітня 2007 р. приймала СС (салазопірин EN) у дозі 2 г/добу. На фоні лікування СС персистували синовіти дрібних та великих суглобів, зберігались підвищені рівні ШОЕ (24–39 мм/год) та СРБ (48–192 мг/л). Спостерігались побічні ефекти СС у вигляді множинних вогнищ гіперкератозу шкіри зі свербіжем. У зв'язку з низьким ефектом БТ з червня 2007 р. постійно приймала 8 мг/добу метилпреднізолону. Серед системних проявів у 2007 р. діагностовано синдром Шегрена та пневмопатію. На той же час рентгенологічний рахунок звуження суглобових щілин за шкалою Шарпа-ван дер Хейде складав 80 балів, рахунок ерозій – 12 балів. Враховуючи незадовільну відповідь і побічні ефекти БТ, збереження неп-

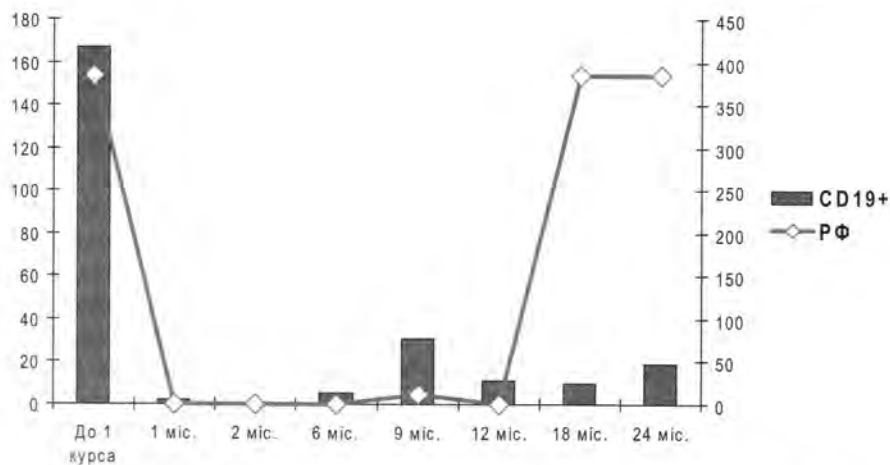


Рис. 1. Динаміка кількості клітин CD19+ і титру РФ після 1-го курсу ритуксимабу у хворій Д.

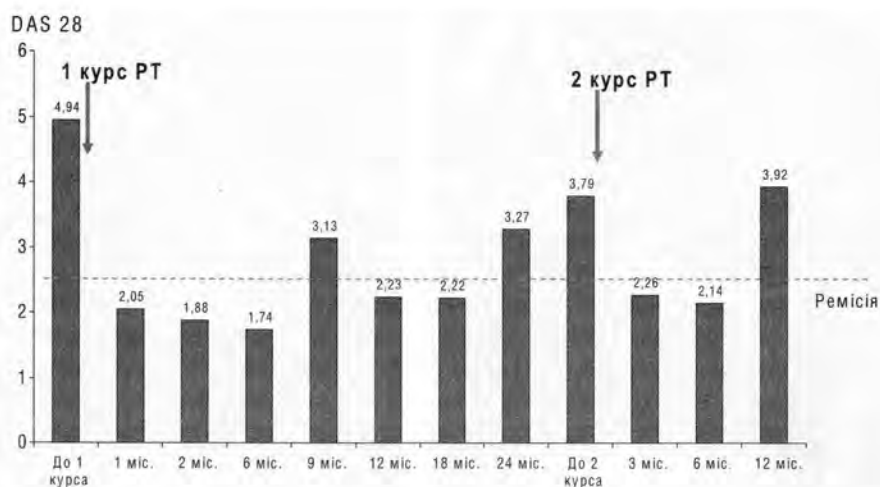


Рис. 2. Динаміка DAS 28 при проведенні двох курсів РТ у хворій Д.

рийнятної активності хвороби (DAS 28 >3,2), постійну потребу в прийомі ГК, було прийнято рішення про доцільність застосування ІБТ.

В грудні 2007 р. було проведено стандартний курс лікування РТ – 2 інфузії препарату по 500 мг з інтервалом у 2 тижні. Вже через місяць і протягом наступних 22 місяців у хворій не було ранкової скутості, запалених і болючих суглобів (за винятком одного короткочасного епізоду помірного запалення променезап'ясткового суглобу після перевантаження), значно знизилась ШОЕ та СРБ. Кількість В-клітин (CD19+) знизилась зі 167 в  $\mu\text{L}$  до поодиноких, протягом майже 1,5 року не визначався РФ (рис. 1). Рівень імуноглобулінів А, М, G за весь час спостереження практично не змінювався. Починаючи з 1-го місяця після початку ІБТ і протягом 22 місяців, стан хворій відповідав критеріям ремісії – DAS 28  $\leq$  2,6 (рис. 2). Відзначено також виражений регрес проявів синдрому Шегрена – ксеростомії і ксерофтальмії. Через 3 місяці від початку ІБТ було відмінено СС, добова доза медролу була знижена і коливалась від 0 до 4 мг. Потреба у проведенні повторного курсу РТ виникла лише через 2 роки, коли підвищились до початкових величин ШОЕ, СРБ, з'явилися 2 болючих і один набряклий суглоб. Після проведення другого курсу лікування РТ (2 інфузії по 500 мг) в лютому 2010 р. знову спостерігалась значна позитивна динаміка всіх клінічних і лабораторних показників, за величинами DAS 28 – ремісія (рис. 2), що зберігалось протягом року. Побічних явищ, за винятком помірного зниження артеріального тиску під час першої інфузії РТ, протягом 3,5 років спостереження не зареєстровано. При рентгенологічному

контролі у січні 2011 р. в суглобах кистей і стоп не знайдено ознак прогресування структурних змін, більше того – зафіксовано факт загоєння 3 кісткових ерозій в плеснефалангових суглобах (2 з них проілюстровано на рис.3). Крім репарації кісткової тканини, даний випадок цікавий ще й тим, що клініко-лабораторно-рентгенологічна ремісія зберігалась у хворій протягом 2 років після першого і протягом року – після другого курсу лікування РТ (рекомендована частота інфузій препарату – кожні 6 місяців).

Отже, наші результати свідчать про високу ефективність і прийнятну переносимість ІФНП- $\alpha$  та РТ в лікуванні хворих на РА, у т.ч. при переході з одного імунобіологічного засобу (ІФНП- $\alpha$ ) на інший (РТ). Вірогідні позитивні зміни основних показників клініко-лабораторної активності спостерігались вже через 3 міс. лікування та були досить стійкими, особливо при застосуванні РТ.

**АС і ПсА.** За час спостереження жоден хворий з АС і ПсА не припинив лікування через неефективність або побічні ефекти ІБТ. Як видно з табл. 2, через 3 місяці лікування у хворих з АС значно покращились всі клініко-лабораторні показники. Так, середні значення індексів BASDAI та BASFI зменшилися більше, ніж на 65%, а ШОЕ і рівень СРБ знизилась більше, ніж у 4 рази. Такі зміни індексів BASDAI і BASFI зберігались протягом усіх 9 міс спостереження. Рівень СРБ продовжував знижуватись до 6-го міс лікування, коли його зменшення стало більше, ніж десятикратним. ШОЕ також через півроку лікування була майже в 5 разів меншою за вихідну. У хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів через 3 міс. лікування ІФНП кількість болючих суглобів зменши-



Рис.3. Загоєння кісткових ерозій у хворі Д. після двох курсів РТ

лась на 90,1%, набряклі суглоби не визначались, а через півроку ІБТ не було ні болючих, ні набряклих суглобів. Звертає на себе увагу значний позитивний вплив ІНФ на псоріатичне ураження шкіри: величини індексу PASI через 3 міс лікування були нижчими порівняно з вихідними значеннями на 92,9%, через 6 міс – на 80,8%.

Протягом 3 міс лікування НПЗП було відмінено всім хворим, які отримували їх до початку ІБТ. До 9-го міс лише у 2 хворих виникла потреба в епізодичному прийомі НПЗП. Припинити прийом ГК вдалося обом хворим – на 3-му та 5-му міс ІБТ. СС було відмінено трьом з 4 хворих протягом 3 міс, одному хворому – на 5-му міс лікування. Хворі, які приймали МТ, продовжували лікування цим БП протягом всього періоду спостереження.

При аналізі ефективності лікування в підгрупах хворих, що приймали ІНФ або АДА, виявлено тенденцію до більш значного покращення клініко-лабораторних показників в підгрупі АДА. Так, через 9 міс лікування індекси BASDAI і BASFI у цих хворих знизились відповідно на 74,0% і 82,6% порівняно з 56,3% і 58,3% в підгрупі хворих, які отримували ІНФ; рівень СРБ знизився в 17,1 разів, ШОЕ – в 6,2 разів, тоді як при лікуванні ІНФ – відповідно в 2,26 і 1,7 рази (всі  $p$  між підгрупами  $> 0,05$ ). Відзначені тенденції не

дають достатніх підстав для висновків про порівняльну ефективність двох ІФНП- $\alpha$  як через малочисельність груп хворих, так і через їх неспівставність за деякими клінічними і лабораторними показниками.

Для оцінки можливого впливу тривалості хвороби на ефективність ІБТ було штучно утворено 2 підгрупи хворих залежно від терміну від появи перших клінічних проявів захворювання до початку ІБТ:  $< 78$  міс або  $\geq 78$  міс. Термін  $< 78$  міс (перша квартиль процентильного розподілу тривалості захворювання у включених в дослідження хворих) визначили як умовно ранній початок ІБТ. Як видно з табл. 3, зміни всіх показників клініко-лабораторної активності в обох підгрупах, за винятком зменшення ШОЕ на 9-му міс лікування при "ранній" ІБТ, виявились вірогідними, що свідчить про високу ефективність інгібіторів ФНП- $\alpha$  як при умовно ранньому, так і при пізньому початку терапії. На кінцевому етапі спостереження (9 міс) за усіма показниками спостерігалась тенденція до вираженішого клініко-лабораторного ефекту в підгрупі з раннім початком ІБТ. Так, ШОЕ в підгрупі з раннім початком ІБТ знизилась у 3,4 рази, тоді як в підгрупі пізньої терапії – у 2,5 рази ( $p$  між підгрупами  $> 0,05$ ). Вірогідною виявилась різниця у ступені зниження рівня СРБ: при ранній ІБТ – у 7,7 рази, при пізній – у 2,8 рази ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2**

Динаміка змін клініко-лабораторних показників в загальній когорті хворих і в підгрупах лікування ІНФ та АДА (M ± σ)

		BASDAI	BASFI	Болючі суглоби	Набряклі суглоби	PASI	ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л
Загалом (n=18)	До лікування	5,28±1,48	4,43±2,58	3,33±2,52	1,00±0,00	16,9±7,17	24,8±18,9	109,8±107,3
	3 міс.	1,84±1,69**	1,55±1,81**	0,33±2,51	0,00±0,00	1,22±0,76	6,17±4,18**	25,6±45,5**
	6 міс.	1,95±1,98**	1,71±2,24**	0,00±0,00	0,00±0,00	3,25±0,80	5,06±2,70**	9,21±13,1**
	9 міс.	2,00±1,52**	1,59±1,70**	-	-	-	10,0±9,40**	25,9±28,0**
ІНФ (n=13)	До лікування	5,18±1,31	4,80±2,62	3,33±2,52	1,00±0,00	16,9±7,17	19,5±17,8	72,4±77,9
	3 міс.	1,98±2,07**	1,88±2,15**	0,33±2,51	0,00±0,00	1,22±0,76	5,46±4,01**	22,1±53,0
	6 міс.	2,19±2,34**	2,14±2,55**	0,00±0,00	0,00±0,00	3,25±0,80	4,92±2,93**	8,31±14,2**
	9 міс.	2,26±1,79*	2,00±1,91*	-	-	-	11,7±10,9*	32,0±31,7
АДА (n=5)	До лікування	5,48±1,92	3,88±2,69	-	-	-	38,6±15,3	207,2±119,6
	3 міс.	1,58±0,47*	0,88±0,47*	-	-	-	8,00±4,47*	34,4±15,9*
	6 міс.	1,38±0,26*	0,65±0,21*	-	-	-	5,50±2,08*	12,1±9,55*
	9 міс.	1,43±0,32*	0,68±0,33*	-	-	-	6,25±2,50*	12,1±9,68*

Примітка: \* - p<0,05, \*\* - p<0,01 порівняно з вихідними значеннями.

**Таблиця 3**

Динаміка клініко-лабораторних показників в підгрупах раннього та пізнього початку ІБТ (M ± σ)

		BASDAI	BASFI	ШОЕ, мм/год	СРБ, мг/л
<78 міс. (n=8)	До лікування	5,50±1,93	3,81±2,69	26,9±18,7	171,5±113,1
	3 міс.	1,71±0,97*	1,17±0,94*	7,00±4,87*	48,5±61,8*
	6 міс.	2,30±2,36*	1,43±1,64*	4,57±1,90*	13,8±17,5*
	9 міс.	1,92±1,46*	1,28±1,16*	7,86±11,2	22,3±20,1*
≥78 міс. (n=7)	До лікування	5,0±0,77	5,27±2,4	30,9±18,9	84,0±79,9
	3 міс.	1,99±2,35*	1,98±2,50*	6,71±3,77*	10,3±10,8*
	6 міс.	1,61±1,63*	2,00±2,82*	6,43±3,31*	8,57±9,07*
	9 міс.	2,10±1,73*	1,96±2,23*	12,5±6,95*	30,0±37,0**

Примітка: \* - p<0,05 порівняно з вихідними даними; \*\* - p<0,05 порівняно з групою <78 міс.

Переносимість лікування була доброю у 77,8% хворих, задовільною – у 22,2%, жоден хворий не припинив терапію через несприятливі явища. Серед несприятливих явищ спостерігались по 1 інфузійній реакції у 2 хворих, що прояв-

лялись гіперемією шкіри та головним болем в одному випадку, зниженням артеріального тиску – в іншому. Ці реакції не повторювались і дозволяли продовжити лікування. Крім інфузійних реакцій, зафіксовано по одному випадку Herpes



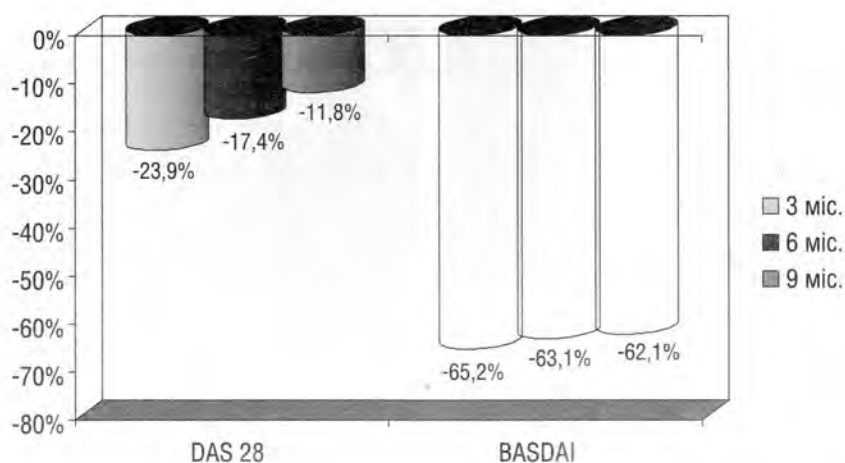


Рис. 4. Порівняльна оцінка впливу лікування ІФНП-α на індекси активності артриту у хворих на РА і АС, ПсА

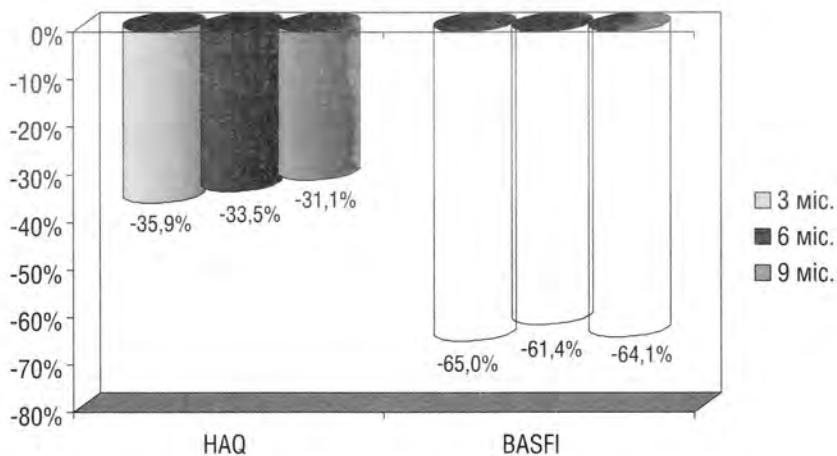


Рис. 5. Порівняльна оцінка впливу лікування ІФНП-α на індекси функціонального стану хворих з РА і АС, ПсА

Zoster та появи анальної тріщини, які купірувались після відповідного лікування і також не потребували відміни ІФНП-α.

Отже, ІФНП-α є високо ефективними і мають прийнятний профіль безпеки у хворих з АС і ПсА. Значне покращення стану хворих за основними показниками клініко-лабораторної активності спостерігається вже через 3 міс лікування АДА чи ІНФ. За деякими показниками (зміни рівня СРБ) ІФНП-α мають вірогідно вищу ефективність у разі більш раннього призначення.

Підсумовуючи наш скромний досвід, ми зробили спробу порівняти ефективність ІФНП-α у хворих з різними формами імунозалежних запальних артропатій. Як видно з рис. 4 і 5, на всіх

трьох етапах спостереження зниження індексу активності РА DAS 28 ( $p > 0,05$ ) було в 2,7–3,6–5,3 рази меншим порівняно зі зниженням індексу активності аксіальних спондилоартритів BASDAI ( $p < 0,01$ ). Аналогічні результати отримано і щодо функціонального стану пацієнтів: зниження BASFI у хворих з АС і ПсА було в середньому в 1,9 рази суттєвішим, ніж зниження HAQ у хворих з РА. Спостерігались відмінності між цими групами хворих і за такими сурогатними критеріями ефективності лікування, як відміна протизапальних препаратів. Так, при РА вдалося відмінити НПЗП у 71,4% хворих, ГК – у 20,0%, тоді як при аксіальному спондилоартриті прийом цих засобів припинили протягом перших 3–5 місяців всі

хворі (для НПЗП  $p < 0,05$ , для ГК  $p > 0,05$ ). Крім того, серед 7 хворих з РА припинили прийом ІФНО- $\alpha$  через неефективність або побічні дії 3 особи, а серед 18 хворих з АС і ПсА – жоден пацієнт ( $p < 0,05$ ).

Усвідомлюючи недостатню коректність такого порівняння, як через нееквівалентність змістовного наповнення цих індексів, так і через невелику кількість хворих, все ж не можна не відзначити більшу ефективність і кращу переносимість ІФНО- $\alpha$  у хворих з АС і ПсА порівняно з хворими на РА.

Отже, завдяки сучасним генно-інженерним технологіям лікар-ревматолог отримав потужний

високоєфективний інструмент в боротьбі з імунозалежними запальними артропатіями, який радикально змінив можливості модифікації перебігу цих захворювань. При цьому слід пам'ятати, що "справжній мисливець не той, хто бачить фазана під горою, а той, хто бачить його за горою" (В. Гетьман) – застосування ІБТ вимагає від лікаря-ревматолога високої загальнотерапевтичної кваліфікації, надзвичайно відповідального ставлення до оцінки співвідношення користь / ризик / ціна, щоб не тільки уникнути невиправданих витрат, а й максимально забезпечити пацієнта від можливих небажаних наслідків такої потужної фармакотерапевтичної зброї.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$ И РИТУКСИМАБ У БОЛЬНЫХ С ИММУНОЗАВИСИМЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ АРТРОПАТИЯМИ

Яременко О.Б., Федьков Д.Л., Ивашковский А.И. Теплый В.В.  
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Резюме.** В работе изложены основные положения международных рекомендаций по лечению ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилоартрита (АС) и собственные результаты применения ингибиторов фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ИФНО- $\alpha$ ) и ритуксимаба (РТ) у 29 больных с РА, АС и псориатическим артритом (ПсА). Подтверждена высокая эффективность и приемлемая переносимость ИФНО- $\alpha$  и РТ в лечении больных РА, в том числе при переходе с ИФНО- $\alpha$  на РТ, зафиксирован факт заживления костных эрозий при лечении РТ. У больных с АС и ПсА применение ИФНО- $\alpha$  на более ранних этапах сопровождается лучшей динамикой уровня С-реактивного белка и в целом является более эффективным по сравнению с больными РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, лечение, иммунобиологические препараты.

## USE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ INHIBITORS AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY IMMUNODEPENDENT ARTHROPATHIES

Iaremenko O.B., Fedkov D.L., Ivashkivsky O.I.  
O.O. Bohomolets National Medical University

**Abstract.** The main provisions of the international recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) and own results of using of the tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor (iTNF- $\alpha$ ) and rituximab (RT) in 29 patients with RA, AS and psoriatic arthritis (PsA) are submitted in the work. The high efficacy and acceptable tolerability iTNF- $\alpha$  and RT in the treatment of patients with RA, including the transition from iTNF- $\alpha$  at RT, were confirmed, the fact of healing of bone erosions in the treatment of RT was recorded. In patients with AS and PsA use of iTNF- $\alpha$  at earlier stages is accompanied by a better dynamic of C-reactive protein level and their use is generally more effective in comparison with RA patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, treatment, immunobiological agents.

Список літератури (33 джерела) в редакції