

С.Х. Тер-Вартаньян
Т.А. Ковганич

Александровская
клиническая больница
г. Киева, отделение
ревматологии № 2

МЕСТО АДАЛИМУМАБА В ТЕРАПИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Резюме. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом. ПсА имеет ту же степень тяжести, что и ревматоидный артрит, наблюдается прогрессирующее течение заболевания, нередко — рефрактерность к проводимой терапии, быстрое развитие функциональной недостаточности суставов и позвоночника и ранняя инвалидизация. При ПсА основу патогенеза составляет активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов и имеется дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Ключевое значение в каскаде провоспалительных цитокинов принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО)- α , который обладает воспалительной и иммунорегулирующей активностью. Адалимумаб относится к полностью гуманизированным антителам, блокирующим ФНО- α . Данные обзора литературы и наш небольшой опыт дают основания считать, что применение адалимумаба в комплексной терапии ревматологических заболеваний открывает новые возможности в повышении качества жизни пациентов, подавлении воспалительного процесса и улучшении прогноза заболевания.

Ключевые слова:

псориатический артрит, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α , адалимумаб.

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов группы серонегативных спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом (Насонов Е.Л., 2010). ПсА приводит к развитию эрозивного артрита, сакроилеита, спондилоартрита, энтезита и внутрисуставного остеолита. Нередко наблюдаются выраженные системные проявления, такие как высокая и длительная лихорадка, кардит, лимфаденопатия, гепатит, гломерулонефрит, вторичный амилоидоз почек и др. По своему течению ПсА имеет ту же степень тяжести, что и ревматоидный артрит (РА) (Бадюкин В.В., 2006).

Псориаз поражает от 1 до 3% населения, из них у 14–48% развивается ПсА (Gladman D.D., 1998; Shbeeb M., 2000; Alenius G.M., 2002). Артрит в 68–75% случаев развивается у больных с псориазом или возникает одновременно с кожными изменениями; в 12–25% случаев артрит предшествует появлению признаков дерматоза. От начала кожного поражения до развития артрита, как и от появления артрита до дерматоза, проходит различный период — от 2 нед до 10 лет и более (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989). ПсА возникает обычно в возрасте 25–55 лет, женщины и мужчины болеют с одинаковой частотой. Корреляция между тяжестью псориаза и артрита отсутствует.

При ПсА наблюдается прогрессирующее течение заболевания, нередко — рефрактерность к проводимой терапии, быстрое развитие функциональной недостаточности суставов и позвоночника и ранняя инвалидизация (Бадюкин В.В., 2006).

Выделяют следующие факторы тяжелого течения ПсА:

- мужской пол;
- развитие заболевания до 30 лет;

- экссудативный, эритродермический и пустулезный псориаз;
- дебют заболевания с поражения периферических суставов и позвоночника.

В настоящее время нет единых международных диагностических критериев ПсА, что в ряде случаев приводит к поздней диагностике и несвоевременному началу адекватной терапии.

При ПсА основу патогенеза составляет активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов (Griffiths C.E.M., 1997). Иммуногистохимический анализ показал, что Т-клеточные инфильтраты синовиальной оболочки в основном состоят из CD8+ Т-лимфоцитов, хотя в них немало и CD4+ Т-лимфоцитов. Эти клетки продуцируют цитокины Th1-типа, в том числе фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин-2 и др., обладающие провоспалительной активностью. Известно, что при ПсА имеется дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами (Suchasovich R.S., 2000). При ПсА отмечается преобладание провоспалительных цитокинов в очагах поражения кожи, крови, синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, энтезисах, причем их концентрация коррелирует со степенью активности заболевания. Ключевое значение в каскаде провоспалительных цитокинов принадлежит ФНО- α , который обладает воспалительной и иммунорегулирующей активностью. Он повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности коллагеназы, стромелизина и желатиназы, которые индуцируют хрящевую и костную деструкцию. Воздействуя на гепатоциты, он регулирует острофазовый ответ, таким образом повышая

уровень С-реактивного белка и др. ФНО- α индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Он принимает активное участие в костном ремодулировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез, и, возможно, является ответственным за развитие внутрисуставного остеолита у больных ПсА, патогномичного для данной патологии (Бадюкин В.В., 2006).

Цель терапии ПсА — снижение активности заболевания (подавление воспаления в суставах, позвоночнике, энтезисах), замедление рентгенологического прогрессирования, уменьшение выраженности псориазиса кожи и ногтей, увеличение продолжительности и качества жизни больных (Насонов Е.Л., 2010).

В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные в первую очередь с активным внедрением в клиническую практику так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний (Белов Б.С., Насонов Е.Л., 2010). Мишенями указанных препаратов являются ФНО- α , интерлейкины-1 и -6, Т- и В-лимфоциты и др.

Использование в лечении ревматических заболеваний ГИБП позволяет достичь значительного снижения активности заболеваний, а в ряде случаев ремиссии, и в целом улучшить прогноз болезни.

До внедрения в практику ГИБП лечение ПсА проводили стандартными препаратами: нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды (системно и внутрисуставно), базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Из БПВП наиболее часто используют сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, циклоспорин. Однако применение в лечении сульфасалазина и метотрексата не задерживает рентгенологического прогрессирования заболевания (Abu-Shakra M. et al., 1995; Gupta A.K. et al., 1995; Cleg D.O. et al., 1996; Combe B. et al., 1996; Rahman P. et al., 1998; Fraser A.D. et al., 2005).

Применение ГИБП при ПсА показало снижение активности заболевания, включая клинические проявления энтезитов, дактилитов и поражения позвоночника и замедление прогрессирования повреждения суставов (Kavanaugh A.F., Ritchlin C.T., 2006).

Основным показанием для терапевтического применения адалимумаба (ХУМИРА, «Abbott Laboratories», США) в ревматологии являются: РА, ПсА, анкилозирующий спондилоартрит (АС), при которых эффективность препарата хорошо обоснована в многочисленных исследованиях.

Адалимумаб, как правило, следует назначать при активном воспалительном процессе после того, как не было получено желаемого результата от применения стандартных БПВП. Тяжесть заболевания, влияние болезни на качество жизни, выраженность клинических проявлений заболевания у разных пациентов отличаются. При назначении пациенту адалимумаба следует учитывать все эти факторы, а также токсические эффекты ранее назначаемых БПВП. Адалимумаб может быть добавлен к получаемому лечению или, при наличии показаний, может быть

назначен вместо ранее получаемого БПВП в виде монотерапии. Будучи примененным в качестве монотерапии у больных РА, рефрактерных к классическим базисным препаратам, адалимумаб сохраняет отчетливый клинический эффект и хорошую переносимость в течение длительного времени — ≥ 4 лет (Burmester G. et al., 2002; 2003).

В настоящее время доказана возможность адалимумаба влиять на костную деструкцию. В ряде работ показано достоверное уменьшение рентгенологического прогрессирования у больных РА при применении адалимумаба в различных дозах, как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (Keystone E. et al., 2003; Keystone E. et al., 2003; Weinblatt M. et al., 2003a; b).

Наиболее приемлемой схемой лечения является комбинированное применение адалимумаба и метотрексата. Этот подход рассматривается, как наиболее обоснованный для лечения, не контролирующегося стандартными методами лечения (van de Putte L. et al. 2002). Комбинированное применение адалимумаба с метотрексатом не только приводило к клиническому улучшению, а также и к торможению прогрессирования болезни по рентгенологическим признакам (Breedveld F.C. et al., 2005).

В Городском ревматологическом центре г. Киева с 2009 г. проводится лечение адалимумабом больных с ревматологическими заболеваниями, у которых не удалось получить удовлетворительного результата при применении стандартных БПВП. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика больных

| Заболевание | Количество больных | Длительность заболевания, лет | Средняя длительность лечения, мес | Проведено введений | Среднее количество введений на 1 больного |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| РА | 4 | 4,5–26 (8,6 \pm 1,2) | 7 | 64 | 16 |
| ПсА | 1 | 4 | 6 | 12 | 12 |
| АС | 1 | 3 | 3 | 6 | 6 |
| Серонегативный спондилоартрит | 1 | 1 | 6 | 12 | 12 |

Нами проведено лечение больной Г., 37 лет, страдающей ПсА. Впервые артралгия начала беспокоить ее с 2002 г., в 2003 г. развился артрит межфаланговых суставов кистей по типу осевого поражения, асимметричный артрит коленных и голеностопных суставов, боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Учитывая характер течения заболевания, типичное поражение суставов, был установлен диагноз ПсА. Псориазические высыпания на коже появились в 2005 г., больная была проконсультирована дерматологом и установлен диагноз «распространенный псориаз, бляшечная форма». С момента установления диагноза назначена базисная терапия сульфасалазином 2,0 г/сут (2003–2007 гг.). Эффект проводимой терапии был расценен как неудовлетворительный (периодически рецидивировал артрит, отмечались нестабильные показатели лабораторной активности, что

требовало дополнительного системного применения и локального введения в суставы глюкокортикоидов). В связи с неэффективностью базисной терапии сульфасалазином с марта 2007 по ноябрь 2007 г. пациентка была переведена на прием лефлуномида по традиционной схеме (100 мг — 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем — 20 мг/сут ежедневно). При лабораторном контроле выявлено повышение уровня трансаминаз в 3 раза, в связи с чем препарат был отменен и назначен курс гепатопротекторов. Показатели трансаминаз нормализовались. Через 1 мес после отмены лефлуномида возобновились рецидивы артрита, повысилась лабораторная активность заболевания, что стало причиной постоянного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), системного назначения глюкокортикоидов — на фоне приема которых не удавалось достичь стойкого улучшения самочувствия.

Учитывая неэффективность проводимой терапии (рецидивирование синовитов крупных суставов, отек мелких суставов кистей, боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, повышение показателей лабораторной активности заболевания, необходимость в постоянном приеме НПВП), было принято решение о назначении метотрексата в дозе 7,5 мг/нед с плановым повышением ее до 15 мг/нед под лабораторным контролем. Однако достичь дозы 15 мг/нед не удалось из-за плохой переносимости препарата (тошнота, выраженная слабость, головокружение в дни приема метотрексата). На фоне приема 12,5 мг/нед метотрексата сохранялись рецидивы артритов, повышение скорости оседания белка (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), в связи с чем было принято решение о необходимости применения комбинированной терапии: метотрексат 12,5 мг/нед + адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Было проведено обследование пациентки на наличие туберкулеза (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, консультация фтизиатра). Данных относительно активного туберкулеза легких не выявлено. Однако отмечалась положительная проба Манту (диаметр папулы 8 мм) и за 1 мес до начала иммунобиологической терапии по рекомендации фтизиатра с профилактической целью был назначен изониазид в дозе 300 мг ежедневно.

Адалимумаб применяли в виде подкожных инъекций в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. С больной проводили инструктаж о соблюдении холодного режима хранения препарата в домашних условиях, обучали ее технике введения. Первое введение препарата проведено во время стационарного лечения больной в Городском ревматологическом центре. Последующие инъекции выполняются в домашних условиях самостоятельно. После первого введения больная наблюдалась медицинским персоналом на протяжении 2 ч для выявления постинъекционных реакций.

Для оценки динамики активности заболевания нами использованы следующие показатели: оценка по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уровня боли в покое, при движении, в ночное время, количество припухших суставов, количество болезненных суставов, уровень СРБ, СОЭ.

Динамика показателей активности заболевания представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей активности заболевания

| Показатель | Месяцы | | | | | | |
|--|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Количество введенных хумиры нарастающим итогом | — | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
| Боль в покое (ВАШ 0–10 см) | 6,8 | 4,2 | 3,1 | 1,5 | 1,3 | 1,5 | 0,2 |
| Боль при движении (ВАШ 0–10 см) | 8,3 | 5,4 | 4,2 | 2,8 | 2,1 | 1,6 | 1,4 |
| Боль в ночное время (ВАШ 0–10 см) | 7,9 | 3,5 | 2,1 | 0,3 | 0 | 0 | 0 |
| Количество припухших суставов | 9 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Количество болезненных суставов | 12 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 0 |
| СРБ, МЕ/мл | 192 | 96 | 48 | 12 | отр | отр | отр |
| СОЭ, мм/ч | 38 | 29 | 15 | 10 | 20 | 12 | 14 |

В табл. 2 представлена положительная динамика клинических проявлений ПСА на протяжении 6 мес от начала лечения. Также отмечается положительная динамика лабораторных показателей.

На фоне проводимой терапии значительно уменьшилась потребность в приеме НПВП, не было необходимости системного и внутрисуставного применения глюкокортикоидов. В настоящее время переносимость проводимой терапии хорошая. Побочных действий препарата не отмечалось.

Принимая во внимание динамику течения заболевания, подтвержденный положительный эффект данными клинического и лабораторного исследований, пациентке рекомендовано продолжить введение адалимумаба 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно на фоне приема метотрексата 12,5 мг/нед.

Таким образом, данные обзора литературы и наш небольшой опыт дают основания считать, что применение адалимумаба в комплексной терапии ревматологических заболеваний открывает новые возможности в повышении качества жизни пациентов, подавлении воспалительного процесса (по клиническим, лабораторным, рентгенологическим показателям), улучшении прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Бадюкин В. В.** (2006) Место и значение инфликсимаба в комплексной терапии псориаза и псориатического артрита. Трудный пациент, 10.
- Белов Б. С., Насонов Е. Л.** (2009) Генно-инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы РМЖ, 21: 1418.
- Насонов Е. Л.** (2010) Ревматология: Клинические рекомендации. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 752 с.
- Насонова В. А., Астапенко М. Г.** (1989) Клиническая ревматология. Москва, 592 с.
- Abu-Shakra M., Gladman D. D., Thorne J. C. et al.** (1995) Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. J. Rheumatol., 22: 241–245.
- Alenius G. M., Stenberg B., Stenlund H. et al.** (2002) Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. J. Rheumatol., 29: 2577–2582.
- Breedweld F. C., Weisman M. N., Kavanaugh A. F. et al.** (2005) The efficacy and safety of adalimumab (humira) plus methotrexate vs. adalimumab alone or methotrexate alone in the early treatment of rheumatoid arthritis; 1- and 2-year results of the PREMIER study. Ann. Rheum. Dis., 64: 60.
- Burmester G., van de Putte L., Rau R. et al.** (2002) Long term efficacy and safety of adalimumab monotherapy in patients with DMARD-refractory RA—results from a two year study. Arthr. Rheum., 46: 537.

Burmester G., van de Putte L., Rau R. et al. (2003) Sustained efficacy of adalimumab monotherapy for more than four years in DMARD-refractory RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 192.

Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. (1996) Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis patients. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study, *Arthr. Rheum.*, 39: 2013–2020.

Combe B., Goupille P., Hamilton T.A. et al. (1996) Sulfasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br. J. Rheum.*, 35: 664–668.

Cuchacovich R.S., Japa S., Aris A. et al. (2000) Cytokine profile in psoriatic arthritis: predominance of Th1 derived proinflammatory Cytokines//*Arthritis Rheum.*, 43 (9): 102.

Fraser A.D., van Kuijk A.W.R., Westhovens R. et al. (2005) A randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporine in patients with active psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 859–864.

Gladman D.D. (1998) Psoriatic arthritis. In: *Oxford textbook of rheumatology*. Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N. (eds.) New-York, Oxford University Press, 1071–1084.

Griffiths C.E.M. (1997) Therapy for psoriatic arthritis: sometimes for psoriasis. *Br. J. Rheum.*, 36: 409–412.

Gupta A.K., Grober J.S., Hamilton T.A. et al. (1995) Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind placebo controlled trial. *J. Rheumatol.*, 22: 894–898.

Kavanaugh A.F., Ritchlin C.T. (2006) GRAPPA Treatment Guideline Committee. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J. Rheumatol.*, 33: 1417–1421.

Rahman P., Gladman D.D., Cook R.J. et al. (1998) The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: clinical experience. *J. Rheumatol.*, 18: 27–33.

Shbeed M., Uromato K.M. et al. (2000) The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted Country, Minnesota, USA, 1982–1991. *J. Rheumatol.*, 27: 1247–1250.

Van de Putte L., Atkins C., Malaise M. et al. (2002) Adalimumab monotherapy in the treatment of patients with severe active RA. *Arthr. Rheum.*, 46: 205.

Weinblatt M., Keystone E., Furst D. et al. (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor L monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthr. Rheum.*, 48: 35–45.

Weinblatt M., Keystone E., Furst D. et al. (2003) The ARMA-DA trial: efficacy and safety of adalimumab in patients with active RA at 24 months. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 98.

МІСЦЕ АДАЛІМУМАБУ В ТЕРАПІЇ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

С.Х. Тер-Вартаньян, Т.А. Ковганич

Резюме. Псоріатичний артрит (ПсА) — хронічне запальне захворювання суглобів, хребта та ентезів із групи серонегативних спондилоартритів, зазвичай асоційоване із псоріазом. ПсА має такий же ступінь тяжкості, що й ревматоїдний артрит, спостерігається прогресуючий перебіг захворювання, нерідко — рефрактерність до терапії, швидкий розвиток функціональної недостатності суглобів й хребта, а також рання інвалідизація. При ПсА основу патогенезу становить

активація клітинної імунної відповіді з головною роллю Т-лімфоцитів та дисбаланс між про- і протизапальними цитокінами. Ключове значення у каскаді прозапальних цитокінів належить фактору некрозу пухлини (ФНП)- α , який має запальну та імунорегуляторну активність. Адалімумаб належить до повністю гуманізованих антитіл, що блокують ФНП- α . Дані огляду літератури та наш невеликий досвід дають можливість вважати, що застосування адалімумабу в комплексній терапії ревматоїдних захворювань надає нові можливості у підвищенні якості життя пацієнтів, дозволяє пригальмувати запальний процес та поліпшити прогноз захворювання.

Ключові слова: псоріатичний артрит, прозапальні цитокіни, фактор некрозу пухлини- α , адалімумаб.

ADALIMUMAB IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

S.Kh. Ter-Vartanian, T.A. Kovganich

Summary. Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of joints, spine and entheses from the group of seronegative spondyloarthropathies, usually associated with psoriasis. PsA has the same disease activity as rheumatoid arthritis, with progressive course of disease, quite often with inadequate responses to the conducted therapy, what can rapidly lead to functional insufficiency of joints and spine and to early disability. The pathogenetic basis of PsA is activating of cellular immune response with the leading role of T-cells and there is a disbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines. A key role in the cascade of pro-inflammatory cytokines belongs to tumor necrosis factor- α (TNF- α), which has inflammatory and immunoregulatory activity. Adalimumab is a fully humanized antibody binds TNF- α . Data of literary review and our not big experience ground to consider that administration of adalimumab in complex therapy of rheumatoid diseases opens new possibilities in upgrading of patients' quality of life, suppression of inflammatory process and improvement of disease prognosis.

Key words: psoriatic arthritis, proinflammatory cytokines, tumor necrosis factor- α , adalimumab. □

Адрес для переписки:

Тер-Вартаньян Семен Христофорович
01601, Киев, ул. Шелковичная, 39/1
Александровская клиническая больница,
отделение ревматологии № 2
Тел.: 255-15-18