

О.Б. Яременко¹
О.І. Івашківський^{1, 2}
Д.Л. Федьков¹

¹Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

²Олександрівська клінічна
лікарня м. Києва

Ключові слова: анкілозивний
спондилоартрит, псоріатичний
артрит, інфліксимаб,
адалімумаб.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α У ХВОРИХ З АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ І ПСОРІАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Резюме. Вивчено ефективність і переносимість імунобіологічної терапії (ІБТ) інфліксимабом (ІНФ) та адалімумабом (АДА) у 14 хворих з анкілозивним спондилоартритом (АС) і у 4 — із псоріатичним артритом (ПсА). Через 3 міс ІБТ значно зменшилась активність АС і покращився функціональний статус хворих: BASDAI і BASFI знизились на 65%, С-реактивний білок (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — на 76,7 та 75,2% відповідно. Ці зміни зберігалися протягом 9 міс лікування, за винятком деякого підвищення ШОЕ на 9-му місяці порівняно з 3-м місяцем, однак при цьому середні значення ШОЕ залишалися у межах референтних значень. У хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів через 3 міс лікування ІНФ відбулося зменшення кількості болючих суглобів на 90,1% і не було набряклих суглобів, а через 6 міс — не було ні болючих, ні набряклих суглобів. Індекс ураження шкіри PASI через 3 і 6 міс знизився на 92,8 і 80,8% порівняно з вихідними значеннями відповідно. У групі хворих на АС і ПсА з умовно раннім початком ІБТ (<78 міс від початку захворювання) через 9 міс лікування зниження рівня СРБ було вірогідно більшим порівняно з пізнім початком ІБТ і спостерігалася тенденція до вираженішого клінічного ефекту. Переносимість лікування була хорошою у 77,8% хворих, задовільною — у 22,2%, жоден пацієнт не припинив терапії у зв'язку з несприятливими явищами.

ВСТУП

Анкілозивний спондилоартрит (АС) — хронічне запальне ревматичне захворювання, що вражає від 0,1 до 1,4% населення. Йому характерні запальний біль у спині, спондиліт із формуванням синдесмофітів і подальшим анкілозуванням хребта, що часто поєднується з периферичним артритом, ентезитом і гострим переднім увеїтом [5]. Захворювання починається в середньому у віці близько 28 років [7], однак внаслідок складності діагностики середній вік, у якому встановлюється діагноз, становить 32,7 року [3].

У лікуванні АС застосовуються немедикаментозні, фармакологічні та хірургічні методи лікування залежно від проявів захворювання, їх інтенсивності та прогнозу у конкретного хворого [25]. Відомо, що несприятливими 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 [23].

Згідно з доповненнями 2010 р. до Рекомендацій ASAS/EULAR препаратами першої лінії в лікуванні АС залишаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [6]. Однак ці лікарські засоби зумовлюють лише симптоматичну дію і майже не впливають

на прогресування захворювання, значна кількість хворих не отримує достатнього ефекту від лікування препаратами цієї групи. Застосування ефективних при ревматоїдному артриті глюкокортикоїдів (ГК) обмежене при АС лише локальним використанням [6], а базисні протиревматичні препарати (БП), зокрема метотрексат (МТ) і сульфасалазин (СС), мають менш виражений ефект та гірший профіль безпеки порівняно з НПЗП [2, 18]. Значне підвищення ефективності терапії АС відбулося з початком використання в лікуванні цього захворювання імунобіологічної терапії (ІБТ), зокрема інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП)- α .

ФНП- α — один з основних медіаторів запалення, що відіграє значну роль у розвитку АС, про що свідчить підвищення рівня цього цитокіну в сакроілеальних суглобах хворих на АС [10]. Декілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень продемонстрували високу ефективність інгібіторів ФНП- α , зокрема інфліксимабу (ІНФ) та адалімумабу (АДА), щодо зниження клініко-лабораторної активності та покращання функціонального статусу у хворих на АС [4, 21], тому ці препарати рекомендовано для застосування у пацієнтів з АС, резистентних до терапії НПЗП [25]. Слід зауважити, що значна кількість хворих, які можуть отримувати ІБТ в реальному житті, не включалися в рандомізовані клі-

нічні дослідження у зв'язку з віком, коморбідними станами та супутньою терапією [24]. Тому велике значення мають результати обсерваційних досліджень, основою яких є дані, отримані при застосуванні препаратів у повсякденній практиці. Опубліковані в 2007 та 2006 р. дані Фінського (ROB-FIN) та Іспанського (BIOBADASER) реєстрів містили переважно інформацію щодо ефективності та безпеки ІБТ і частоти її припинення. Зокрема, відповідь за ASAS 20 мали в середньому 79% хворих, припинили прийом препарату внаслідок побічної дії 6% та неефективності — 7% пацієнтів [15]. Побічна дія, пов'язана з ІБТ, відзначена у близько 17% хворих [8]. Отримані пізніше (2010) дані Великобританського (BSRBR) та Данського (DANBIO) реєстрів підтвердили ефективність та безпеку ІБТ у хворих на АС і дали змогу визначити основні фактори, що зумовлюють відповідь на ІБТ у пацієнтів 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 [12]. 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 ревматоїдного артриту.

Мета цієї роботи — підсумувати власний досвід застосування інгібіторів ФНП- α у хворих на АС і псоріатичний артрит (ПсА), зокрема, щодо оцінки ефективності та переносимості ІБТ і вивчення впливу тривалості захворювання на ефективність лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 18 хворих на АС і ПсА, які отримували лікування інгібіторами ФНП- α в Центрі імунобіологічної терапії на базі ревматологічного відділення № 1 Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, термін спостереження яких становив не менше 6 міс. Серед учасників дослідження у 14 хворих був класичний АС, у 4 — діагностовано ПсА, серед яких у 3 пацієнтів — із залученням периферичних суглобів, у 1 — лише ураження хребта. Діагноз ПсА встановлювали відповідно до критеріїв CASPAR 2006 [19], АС — згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями [20] та критеріями ASAS [17]. Пацієнтів із ПсА було включено у спільне з хворими на АС дослідження, позаяк ПсА відносять до групи аксіальних спондилоартритів, і, відповідно, для ПсА використовують єдині для цієї групи класифікаційні критерії [17] та розроблені ASAS рекомендації щодо ІБТ [22]. Жоден із хворих до включення в дослідження не отримував біологічних БП. ІБТ призначалася пацієнтам з ураженням хребта відповідно до рекомендацій ASAS/EULAR [6] — за умови високої активності (значення BASDAI ≥ 4) та неповної відповіді на терапію НПЗП. Хоча згідно з рекомендаціями GRAPPA [14] у хворих на ПсА, які мають ураження периферичних суглобів, можливе застосування небіологічних БП (зокрема СС, МТ та лефлуноміду), однак у 3 включених в нашу роботу хворих на ПсА

із залученням периферичних суглобів лікування розпочали одразу з ІБТ. Таке рішення було зумовлено невисокою активністю периферичної артропатії (кількість болючих суглобів — від 1 до 6, припухлих — по 1 у кожного хворого) та значною інтенсивністю ураження шкіри (PASI — від 18,4 до 22,2). Шкірний псоріаз швидко прогресував, незважаючи на застосування місцевої терапії, що дало підстави для використання інгібіторів ФНП- α , які мають значно вираженіший позитивний вплив на ураження шкіри порівняно з небіологічними БП.

Згідно з існуючими вітчизняними рекомендаціями [1] та прийнятим в нашому Центрі протоколом перед початком ІБТ всі хворі були ретельно обстежені, у тому числі щодо туберкульозної інфекції (рентгенографія легень у 2 проекціях) та вірусних гепатитів (HBsAg, antiHCV Ig G та М). З метою профілактики активації туберкульозної інфекції всім хворим було призначено ізоніазид по 300 мг/добу протягом 6 міс.

Серед 18 хворих, включених у дослідження, 13 осіб отримували ІНФ в дозі 5 мг/кг маси тіла у формі внутрішньовенної інфузії тривалістю 2 год за схемою, передбаченою інструкцією до препарату, 5 осіб — АДА в дозі 40 мг підшкірно 1 раз на 2 тиж. Усі хворі на ПсА отримували ІНФ.

При обстеженні пацієнтів оцінювали індекс активності — BASDAI [9] та функціональний індекс — BASFI [11], визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і рівень у сироватці крові СРБ. Індекси BASDAI та BASFI не визначали у 3 хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів, оскільки вони практично не мали характерних скарг із боку хребта та ентезитів, натомість у них оцінювали кількість болючих та припухлих суглобів за 76 та 74 суглобами відповідно. Для визначення ефективності ІБТ щодо псоріатичного ураження шкіри оцінювали відповідь на лікування за індексом PASI, який базується на оцінці інтенсивності еритеми, інфільтрації та десквамації за 4-бальною шкалою (від 0 = немає симптомів до 4 = максимальні прояви) з урахуванням площі ураженої шкіри [13].

Загальну характеристику включених у дослідження хворих на АС і ПсА і підгруп пацієнтів, де застосовували ІНФ чи АДА, наведено в *табл. 1*. Як видно з цих даних, у загальній когорті хворих співвідношення чоловіків і жінок становило 3,5:1, середній вік — 41,8 року. Дещо переважали хворі з центральною формою АС — 60,0% проти 40,0% — з периферичною. У більшості (61,6%) хворих визначали ІІІ або ІІ (22,2%) рентгенологічну стадію, що пояснюється значною середньою тривалістю захворювання до початку ІБТ — майже 9 років. Лише у групі пацієнтів із ПсА з ураженням периферичних суглобів визначали І рентгенологічну стадію. У $\frac{2}{3}$ хворих діагностовано функціональну недостатність суглобів (ФНС) ІІ ступеня, у решти — І ступеня; активність хвороби у 55,6% осіб відповідала ІІ ступеню, по 22,2% мали І та ІІІ ступінь активності. Ці дані в цілому відповідають середнім величинам інтегральних показників функціонального статусу хворих на АС за індексом BASFI (4,43) та активнос-

Загальна характеристика хворих на АС і ПсА за основними демографічними, клінічними та параклінічними показниками та в підгрупах лікування ІНФ і АДА (М ± σ)

Показник		Загалом (n=18)	ІНФ (n=13)	АДА (n=5)
Вік, роки		41,8±9,12	42,6±9,65	39,8±8,17
Стать, n (%)	чол. (%)	14 (77,8)	10 (76,9)	4 (80)
	жін. (%)	4 (22,2)	3 (23,1)	1 (20)
Форма АС, n (%)*	центральна	9 (60,0)	5 (50,0)	4 (80,0)
	периферична	6 (40,0)	5 (50,0)	1 (20,0)
Активність, n (%)	I	4 (22,2)	4 (30,8)	0 (0,00)
	II	10 (55,6)	7 (53,8)	3 (60,0)
	III	4 (22,2)	2 (15,4)	2 (40,0)
Рентгенологічна стадія, n (%)	I	3 (16,7)	3 (23,1)	0 (0,00)
	II	4 (22,2)	4 (30,8)	0 (0,00)
	III	11 (61,1)	6 (46,1)	5 (100,0) [§]
ФНС, n (%)	I	6 (33,3)	5 (38,5)	1 (20,0)
	II	12 (66,7)	8 (61,5)	4 (80,0)
Тривалість захворювання від дебюту симптомів, міс		107,8±94,7	128,1±100,9	55,2±52,7
Тривалість захворювання від часу встановлення діагнозу, міс		23,3±71,2	31,9±83,0	0,90±0,22 ^{§§}
Прийом БП, n (%)		6 (33,3)	4 (30,8)	2 (40,0)
Прийом ГК, n (%)		2 (11,1)	2 (15,4)	0 (0,00)
Прийом НПЗП, n (%)		12 (66,7)	7 (53,8)	5 (100,0) [§]
BASDAI*		5,28±1,48	5,18±1,31	5,48±1,92
BASFI*		4,43±2,58	4,80±2,62	3,88±2,69
Болючі суглоби**		3,33±2,52	3,33±2,52	—
Набряклі суглоби**		1,00±0,00	1,00±0,00	—
PASI [‡]		16,9±7,17	16,9±7,17	—
ШОЕ, мм/год		24,8±18,9	19,5±17,8	38,6±15,3
СРБ, мг/л		109,8±107,3	72,4±77,9	207,2±119,6

*За винятком 3 хворих із ПсА без ураження хребта; **для 3 хворих із ПсА без ураження хребта; [‡]для 4 хворих із ПсА; [§], ^{§§}p<0,05 та p<0,01 порівняно з групою ІНФ.

ті захворювання за BASDAI (5,28). Третина хворих на момент початку ІБТ приймали небіологічні БП (2 хворих — МТ в дозі 15 мг/тиж, 4 — СС в дозі 2000 мг/добу), ²/₃ хворих отримували НПЗП та лише 2 (11,1%) — ГК (1 — постійний пероральний прийом преднізолону в дозі 15 мг/добу, 1 — періодичні внутрішньом'язові введення бетаметазону). Середні величини СРБ підтверджують досить високу активність запального процесу в обстеженого контингенту хворих.

За демографічними показниками підгрупи хворих, яким було призначено ІНФ або АДА, були зіставними. Серед осіб, які отримували АДА, вірогідно частіше (більше ніж удвічі) виявляли III рентгенологічну стадію, хоча тривалість захворювання, зокрема від часу встановлення діагнозу, була у них значно меншою порівняно з хворими, які отримували ІНФ. Також пацієнти з підгрупи АДА вірогідно частіше приймали НПЗП (100% проти 53,8%). За рештою клініко-анамнестичних показників ці підгрупи хворих вірогідно не відрізнялися.

Оцінку ефективності та переносимості лікування проводили на запланованих візитах кожні 3 міс лікування. На час проведення аналізу всі хворі на АС та 1 хворий на ПсА з ураженням хребта перебували під спостереженням не менше 9 міс (від 9 міс до 2,7 року), 3 хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів — протягом 6 міс.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням непараметричних методів. Для оцінки вірогідності змін показників між окремими візитами застосовували метод Вілкоксона, відмінностей між групами хворих, які отри-

мували ІНФ або АДА, до початку лікування — тест Вальда — Вольфовиця, різниці динаміки показників у підгрупах пацієнтів залежно від тривалості захворювання до початку ІБТ — тест Колмогорова — Смирнова; для частотних показників використовували метод Фішера і тест МакНемара. Відмінності вважали вірогідними при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період спостереження жоден хворий не припинив лікування у зв'язку з неефективністю чи побічними ефектами ІБТ. Отримані в загальній когорті хворих на АС результати свідчать про значне вірогідне покращання всіх клініко-лабораторних показників через 3 міс лікування (табл. 2), що підтверджує високу ефективність ІБТ вже на ранніх етапах її застосування. Так, середні значення індексів BASDAI та BASFI зменшилися більше ніж на 65%, а ШОЕ і рівень СРБ — знизилися більше ніж у 4 рази порівняно з величинами цих показників до початку ІБТ. Такі зміни індексів BASDAI і BASFI зберігалися протягом усіх 9 міс спостереження. Рівень СРБ продовжував знижуватися до 6-го місяця лікування, коли його зменшення стало більше, ніж десятикратним, однак у кінці спостереження знов підвищився до рівня, який визначали на 3-му місяці ІБТ. ШОЕ також через 6 міс лікування була майже в 5 разів нижчою за вихідну, а до 9-го місяця — підвищилася майже у 2 рази порівняно з 6-м місяцем, однак при цьому середній рівень ШОЕ залишався у межах референтних значень — 10,0±9,4 мм/год. Як видно (див. табл. 2), у хворих на ПсА з ураженням периферичних суглобів через 3 міс лікування ІНФ кількість

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

Показник		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*

*p<0,05; **p<0,01 порівняно з вихідними значеннями.

болючих суглобів зменшилася на 90,1%, набряклі суглоби не визначались, а через 6 міс ІБТ не було ні болючих, ні набряклих суглобів. Виявлено 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%. Незважаючи на істотність цих змін, вони були статистично незначущими у зв'язку з малою кількістю спостережень.

Серед інших показників ефективності ІБТ слід звернути увагу на те, що протягом 3 міс лікування НПЗП були відмінені всім хворим, які отримували їх до включення в дослідження. До 9-го місяця лише у 2 хворих виникла потреба в епізодичному прийомі НПЗП. Припинити прийом ГК вдалося обом хворим — на 3-му та 5-му місяці ІБТ. СС було відмінено трьом із 4 хворих протягом 3 міс, одному хворому — на 5-му місяці лікування. Хворі, які приймали МТ, продовжували лікування цим БП протягом всього періоду спостереження.

При аналізі ефективності лікування у підгрупах хворих, які приймали ІНФ або АДА, виявлено тенденцію до більш значного покращання клініко-лабораторних показників у підгрупі АДА. Так, через 9 міс лікування індекси BASDAI і BASFI у цих хворих знизилися відповідно на 74,0 і 82,6% порівняно з 56,3 і 58,3% у пацієнтів підгрупи, де отримували ІНФ (між підгрупами p>0,05). Щодо динаміки лабораторних показників, то в підгрупі хворих, які отримували АДА, через 9 міс лікування рівень СРБ знизився в 17,1 разу, ШОЕ — в 6,2 разу, тоді як при лікуванні ІНФ — у 2,26 і 1,7 разу відповідно (між підгрупами p>0,05). Слід також відзначити стійкість позитивної лабораторної динаміки при лікуванні АДА, на відміну від ІНФ, при застосуванні якого максимального позитивного результату було досягнуто через пів-

року, а на 9-му місяці рівень маркерів запалення дещо підвищувався, зокрема зміни рівня СРБ порівняно з вихідними значеннями ставали невірні. Відзначені тенденції не дають достатніх підстав для висновків про порівняльну ефективність двох інгібіторів ФНП-α як у зв'язку з малочисельністю груп хворих, так і через їх незіставність за деякими клінічними і лабораторними показниками.

З метою визначення можливого впливу тривалості хвороби на ефективність ІБТ було проведено субаналіз у штучно утворених підгрупах хворих. Розподіл у ці підгрупи проведено за критерієм відповідності терміну від появи перших клінічних проявів захворювання до початку ІБТ <78 міс або ≥78 міс. Термін <78 міс визначили як умовно ранній початок ІБТ на підставі процентильного розподілу тривалості захворювання у включених в наше дослідження хворих, згідно з яким 25% максимального терміну від клінічного дебюту до початку ІБТ становили 78 міс. Середні величини клініко-лабораторних показників до і в процесі лікування в підгрупах умовно раннього та пізнього початку ІБТ наведено в табл. 3.

Як видно з наведених даних, зміни всіх показників клініко-лабораторної активності в обох підгрупах, за винятком зниження ШОЕ на 9-му місяці лікування при «ранній» ІБТ, виявилися вірогідними, що свідчить про високу ефективність інгібіторів ФНП-α як при умовно ранньому, так і при пізньому початку терапії. На кінцевому етапі спостереження (9 міс) за усіма показниками спостерігалася тенденція до вираженішого клініко-лабораторного ефекту в підгрупі з раннім початком ІБТ. Так, у цих хворих відбулося зниження індексів BASDAI та BASFI на 65,0 і 66,5% порівняно з 58,3 і 62,8% відповідно у хворих із більш пізнім початком ІБТ. ШОЕ в підгрупі з раннім початком ІБТ знизилась у 3,4 разу, тоді

Динаміка клініко-лабораторних показників в процесі лікування в підгрупах раннього та пізнього початку ІБТ (М $\pm$ σ)

Показник		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*.*

* $p < 0,05$ порівняно з вихідними даними; * $p < 0,05$ порівняно з групою <78 міс.

як у підгрупі пізньої терапії — у 2,5 разу (між підгрупами всі $p > 0,05$). Вірогідною виявилася різниця у ступені зниження рівня СРБ: при ранній ІБТ — у 7,7 разу, при пізній — у 2,8 разу ($p < 0,05$).

Переносимість лікування була хорошою у 77,8% хворих, задовільною — у 22,2%, жоден хворий не припинив терапії у зв'язку з побічною дією. Серед побічних реакцій, можливо, пов'язаних із прийомом препарату, спостерігались по 1 інфузійній реакції у 2 хворих, що проявлялися 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 zoster та появи анальної тріщини, які купірувались після відповідного лікування і також не потребували відміни інгібіторів ФНП- α .

Отже, отримані нами результати свідчать про високу ефективність і прийнятну безпеку ІБТ із застосуванням інгібіторів ФНП- α у хворих на АС і ПсА. Значне покращання стану хворих за основними показниками клініко-лабораторної активності спостерігалось вже через 3 міс лікування як у разі застосування АДА, так і ІНФ. Ефективність ІБТ є високою незалежно від терміну між клінічним дебютом захворювання і початком лікування, хоча за окремими показниками (зміни рівня СРБ) інгібітори ФНП- α мають вірогідно вищу ефективність у разі більш раннього застосування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П., Яременко О.Б. та ін. (2008) Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозювний спонділоартрит, псоріатична артропатія). Метод. рекомендації. Київ, 40 с.
2. Altan L., Bingol U., Karakoc Y. et al. (2001) Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. Scand. J. Rheumatol., 30: 255–259.
3. Boonen A., Chorus A., Miedema H. et al. (2001) Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 60: 1033–1039.
4. Braun J., Baraliakos X., Listing J. et al. (2008) Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. Ann. Rheum. Dis., 67: 340–345.
5. Braun J., Sieper J. (2007) Ankylosing spondylitis. Lancet, 369: 1379–1390.
6. Braun J., van den Berg, Baraliakos X. et al. (2011) 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 70: 896–904.

7. Brophy S., Calin A. (2001) Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. J. Rheumatol., 28: 2283–2288.

8. Carmona L., Gómez-Reino J.J. (2006) Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. Arthritis Res. Ther., 8: 72.

9. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J. Rheumatol., 21: 2286–2291.

10. Francois R.J., Neure L., Sieper J. et al. (2006) Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. Ann. Rheum. Dis., 65: 713–720.

11. Jones S.D., Calin A., Steiner A. (1996) An update on the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional Indices (BASDAI, BASFI): excellent Cronbach's alpha scores. J. Rheumatol., 23: 407.

12. Glinborg B., Østergaard M., Krogh N.S. et al. (2010) Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann. Rheum. Dis., 69: 2002–2008.

13. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. (2004) Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arthritis Rheum., 50(6): 1939–1950.

14. 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.

15. Kontinen L., Tuompo R., Uusitalo T. et al. (2007) Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. Clin. Rheumatol., 26: 1693–1700.

16. Lord P.A.C., Farragher T.M., Lunt M. et al. (2010) Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology, 49(3): 563–570.

17. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann. Rheum. Dis., 68: 777–783.

18. Taggart A., Gardiner P., McEvoy F. et al. (1996) Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. Arthritis Rheum., 39: 1400–1405.

19. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum., 54: 2665–2673.

20. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum., 27: 361–368.

21. van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M.H. et al. (2006) Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum., 54: 2136–2146.

22. van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P. (2011) 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 905–908.

23. Vastesaeger N., van der Heijde D. et al. (2011) Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 973–981.

24. Zink A., Listing J., Kary S. et al. (2005) Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1274–1279.

25. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. (2006) ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 442–452.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ И ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

О.Б. Яременко, А.И. Ивашковский,
Д.Л. Федьков

Резюме. Изучена эффективность и переносимость иммунобиологической терапии (ИБТ) инфликсимабом (ИНФ) и адалимумабом (АДА) у 14 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) и у 4 — псориатическим артритом (ПсА). Через 3 мес ИБТ значительно уменьшилась активность АС и улучшился функциональный статус больных: BASDAI и BASFI снизились на 65%, С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — на 76,7 и 75,2% соответственно. Эти изменения сохранялись в течение 9 мес лечения, за исключением некоторого повышения СОЭ на 9-ом месяце в сравнении с 3-им месяцем, однако при этом средняя величина СОЭ оставалась в пределах референтных значений. У больных ПсА с поражением периферических суставов через 3 мес лечения ИНФ произошло уменьшение количества болезненных суставов на 90,1% и не было припухших суставов, а через 6 мес — не было ни болезненных, ни припухших суставов. Индекс поражения кожи PASI через 3 и 6 мес снизился на 92,8 и 80,8% по сравнению с исходными значениями соответственно. В группе больных АС и ПсА с условно ранним началом ИБТ (<78 мес от начала заболевания) через 9 мес лечения снижение уровня СРБ было достоверно большим по сравнению с поздним началом ИБТ и наблюдалась тенденция к более выраженному клиническому эффекту. Переносимость лечения была хорошей у 77,8% больных, удовлетворительной — у 22,2%, ни один больной не прекратил терапию в связи с неблагоприятными явлениями.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, инфликсимаб, адалимумаб.

THE EXPERIENCE OF INHIBITORS OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

O.B. Yaremenko, O.I. Ivashkovskiy,
D.L. Fedkov

Summary. The article studies the efficiency and tolerability of the infliximab (INF) and adalimumab (ADA) biological therapy (BT) in 14 patients with ankylosing spondylitis (AS) and in 4 patients with psoriatic arthritis (PsA). After 3 months of the BT the AS activity considerably decreased and the functional state of the patients improved: the BASDAI and the BASFI dropped by 65%, the C-reactive protein (CRP) level and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) dropped by 76.7% and 75.2% correspondingly. The changes remained stable during 9 months of the treatment, except for a slight ESR increase in the 9th month in comparison with the 3rd one. At that, the average ESR was within referential meaning. After 3 months of the INF treatment in the PsA patients with peripheral joints lesion there was a 90.1% decrease in the number of tender joints and there were no swollen joints. After 6 months there were neither tender nor swollen joints. After 3 and 6 months the psoriasis area and severity index (PASI) dropped by 92.8% and 80.8% correspondingly in comparison with the outgoing data. After 9 months of the treatment in the group of AS and PsA patients with a conditionally early BT initiation (less than 78 months from the disease onset) the CRP level decrease was considerably higher in comparison with a late BT initiation and there was also noticed a tendency to a more pronounced clinical effect. The therapy tolerance was high in 77.8% of cases, satisfactory in 22.2% of cases and there were no patients who refused completion of the therapy because of adverse events.

Key words: ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, infliximab, adalimumab.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, кафедра внутрішніх
хвороб стоматологічного факультету