

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.72-002-085

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОЛГОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

А.Р. Бабаева, С.А. Сергеева, Е.В. Черевкова, И.В. Кострюкова, К.С. Клименко

Кафедра факультетской терапии ВолГМУ

## NEW ALTERNATIVES OF THE PROLONGED THERAPY OF THE INFLAMMATORY JOINT DISEASES

A.R. Babaeva, S.A. Sergeeva, E.V. Tcherenkova, I.V. Kostryukova, K.S. Klimenko

*Abstract.* The paper describes the pattern of treating patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthritides with the new drug of Arthrofon.

*Key words:* rheumatoid arthritis, spondylarthritis

В связи с широкой распространенностью болезней опорно-двигательной системы последнее десятилетие объявлено ВОЗ "Декадой костей и суставов" (The Bone and Joint Decade 2000–2010). Среди воспалительных поражений суставов лидирующие позиции занимают ревматоидный артрит (РА) и серонегативные спондилоартропатии (болезнь Бехтерева, хронические урогенные артриты, псориатический артрит) [10].

Особенностью РА и серонегативных артритов является их хроническое, неуклонно прогрессирующее течение, приводящее к тяжелым нарушениям структуры и функции суставов, а также к поражениям жизненно важных органов [3]. Хроническое воспаление проявляется стойким болевым синдромом, скованностью, припуханием и ограничением движений в пораженных суставах. Эрозия суставных поверхностей и подлежащей кости с возникновением анкилозов приводит к полной обездвиженности пациентов [9]. Кроме этого, при РА и серонегативных спондилоартритах (СС) поражаются околосуставные ткани: сухожилия и связки теряют свою эластичность, они укорачиваются, обызвествляются, происходит сморщивание капсулы сустава, атрофия прилежащих мышц. Эти изменения также способствуют нарушению функции суставов и вызывают у пациентов ощущения боли и скованности [1, 9, 13].

Патогенетические механизмы развития РА и СС явились основой для применения базисных или болезнь-модифицирующих средств, влияющих на иммунопатологические процессы, которые играют ведущую роль при этих заболеваниях [6, 13]. Однако наиболее употребимыми при РА и СС по-прежнему остаются противовоспалительные препараты [нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и гипокортикостероиды (ГКС)], которые относятся к средствам симптоматической терапии [1, 9].

Следует подчеркнуть, что пациенты с той или иной формой воспалительного заболевания суставов практически постоянно принимают противоревматические средства – базисные или противовоспалительные, а также их комбинацию. Это связано с тем, ЧД РА и хронические спондилоартриты протекают торpidно, неуклонно прогрессируя, как правило, без спонтанных ремиссий. Постоянные боли, скованность, ограничение движений в суставах и позвоночнике заставляют пациентов прибегать к нестероидным средствам и глюкокортикостероидам, эффект от которых является временным и сопровождается целым рядом нежелательных явлений. Самым частым осложнением от лечения противовоспалительными средствами является гастропатия. Кроме этого, НПВС и, в особенности, ГКС негативно

влияют на метаболизм хряща, способствуя ускорению его деструкции [6, 13]. Что касается базисных средств, то они применяются длительно, в возрастающих дозах до наступления клинической ремиссии (как правило, через 3–6 месяцев), с последующим снижением дозы до поддерживающей и постоянным ее приемом. Как показывает практика, далеко не все пациенты РА и СС получают базисные средства. Главным препятствием к их применению являются тяжелые побочные действия и широкий круг противопоказаний [6, 11, 17].

В последние годы в число болезнь-модифицирующих средств для лечения РА и СС включены препараты антицитокинового действия, созданные на основе моноклональных антител, направленных против клеточных медиаторов воспаления – цитокинов, прежде всего, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [5, 16, 18]. Однако эйфория от первых результатов применения препаратов антител к ФНО-альфа (инфликсимаб) сменилась сдержанностью, а в ряде случаев – разочарованием в связи с тем, что отдаленные результаты демонстрируют существенное снижение эффективности лечения при повторных курсах, а также развитие опасных осложнений терапии инфликсимабом. Кроме того, назначение препарата лимитировано его высокой стоимостью, наличием большого числа противопоказаний, необходимостью тщательного мониторинга пациентов в ходе лечения [15].

В связи с этим, важное значение имеет поиск новых лекарственных средств антицитокинового действия, которые можно применять для длительной базисной терапии хронических воспалительных поражений суставов. НПФ "Материя Медика Холдинг" был разработан препарат "Артрофон", содержащий сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к ФНО-альфа. Препарат разрешен к клиническому применению решением Фармкомитета РФ от 28.03.2001.

#### ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТА АРТРОФОН

*Регистрационный номер: Р № 000373/01-2001*

**Описание:** таблетки от белого до белого с кремовым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской, с гладкой однородной поверхностью. На плоской стороне нанесена надпись MATERIA MEDICA, на другой плоской стороне – ARTROFOON.

**Состав:** аффинно очищенные антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа: смесь гомеопатических разведений С12, С30, С200. Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат. Масса таблетки 0,3 г.

**Фармакологические группы:** Иммуномодуляторы. Ненаркотические анальгетики, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства.

**Фармакологические свойства:** Противовоспалительное, болеутоляющее. Ингибитор синтеза медиаторов воспаления, улучшает трофику тканей. В составе монотерапии и комплексной терапии сокращает

сроки лечения и позволяет снизить дозу лекарственных препаратов, назначаемых для лечения заболеваний суставов.

**Показания к применению:** Хронические воспалительные и дегенеративные заболевания суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, подагрический артрит, псориатический артрит, остеоартроз) в стадии обострения – в качестве монотерапии; при лечении острых артритов – в составе комплексной терапии.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, по 2 таблетки на прием (держать во рту до полного растворения) 4 раза в сутки вне приема пищи. При улучшении состояния – по 1 таблетке 4 раза в день. Прием прекращают при достижении стойкой ремиссии.

**Ревматоидный артрит:** рекомендуется принимать в дебюте при медленно прогрессирующем течении, умеренной степени активности (1–2 степени) и рентгенологических изменениях, соответствующих 1–2 стадии, в составе комплексной терапии (НПВП± базисная терапия). При достижении стойкой ремиссии (1–3 месяца) НПВС постепенно замещают Артрофоном.

**Особые указания:** Редко применение препарата на ранних этапах (2–5 сутки) может сопровождаться некоторым усилением болевого синдрома, которое проходит в последующие дни.

**Побочные действия:** Нежелательных явлений не выявлено.

**Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Терапевтический эффект усиливается при одновременно применении НПВС.

**Форма выпуска:** Таблетки 0,3 г 40 штук в картонной пачке.

В Волгоградском государственном медицинском университете и НИИ фармакологии были проведены клинические испытания препарата Артрофон в сравнительном открытом рандомизированном исследовании на группе больных с воспалительными поражениями суставов (90 пациентов с достоверным РА и 30 пациентов с урогенным артритом – УА) [7].

Провели сравнительную оценку клинической эффективности препаратов Артрофон и Диклофенак в группах больных с суставной формой РА, активностью 1–2 степени, не получавших базисных средств в силу объективных причин (монотерапия Артрофоном) и в группе больных с тяжелым течением РА, получавших базисные средства и системные ГКС (комбинированная терапия с включением НПВС).

Результаты исследования показали, что Артрофон обладает отчетливой противовоспалительной активностью, не уступающей по силе препарату сравнения (диклофенак). Срок наступления терапевтического эффекта в среднем составляет 3 месяца от начала курсовой терапии в дозе 8 таблеток в сутки. Установлено, что к 3-му месяцу лечения как при монотерапии Артрофоном, так и при его комбинации со стандартной схемой лечения РА происходит достоверное

снижение основных клинических и лабораторных показателей суставного воспаления, более существенное, чем в группе контроля. Через 6 месяцев курсовой терапии Артрофооном существенно уменьшились все основные признаки артрита, достоверно снизился уровень С-реактивного белка и ревматоидного фактора.

Число пациентов с 20 % улучшением по критериям ACR в группе Артрофона в среднем составило 70 % против 35 % в контрольной группе. Обращает на себя внимание тот факт, что положительная клинико-лабораторная динамика под воздействием Артрофона коррелировала со снижением уровня противовоспалительных цитокинов в крови: ФНО-альфа, интерлейкина-1 и интерлейкина-6, тогда как в группе больных, получавших диклофенак, достоверных сдвигов со стороны содержания цитокинов не наблюдалось. Число пациентов, у которых регистрировалось снижение уровня ФНО-альфа, в группе Артрофона было в 2 раза выше в группе сравнения [7, 14, 19].

Аналогичная картина наблюдалась при анализе эффективности лечения больных с хроническим течением УА. Эффект от лечения Артрофоном наступал к 3-му месяцу и сохранялся на протяжении последующего периода, превосходя по некоторым показателям препарат сравнения к 6-му месяцу. Прослежена четкая связь между уменьшением клинических проявлений артрита и снижением уровня интерлейкина-1 и ФНО-альфа у больных, получавших Артрофон.

Следует подчеркнуть, что полученные нами данные согласуются с результатами последующих исследований, выполненных в Ярославской гос. мед. академии Коршуновым и соавт. [2], в ревматологическом центре г. Новосибирска [4], в которых была продемонстрирована эффективность препарата Артрофон в лечении РА и анкилозирующего спондилоартрита.

Важным аспектом выполненного нами исследования был анализ эффективности препарата Артрофон, принимаемого в поддерживающей дозе (4 таблетки в сутки) на протяжении 1–2 лет. Результаты наблюдения за этими пациентами показали следующее. У подавляющего большинства больных (93 %) сохранялась наметившаяся после основного курса лечения положительная динамика. Показатели общей интенсивности суставной боли, индекса утренней скованности, индекса припухлости, суставного счета, индекса Ричи оставались на прежних значениях. Не отмечено нарастания таких индикаторов воспаления, как С-реактивный протеин и СОЭ, более того, по некоторым показателям, таким, как болевой индекс и уровень ревматоидного фактора, наблюдалась тенденция к дальнейшему снижению. Кроме того, не отмечено нарастания уровня ФНО-альфа, интерлейкина-1 и ин-

терлейкина-6 по сравнению с уровнем этих цитокинов на этапе 6-месячного курса лечения [7, 8, 19].

При суммарной оценке эффекта лечения Артрофоном в поддерживающей дозе на протяжении 1–2 лет более половины пациентов расценили его как "хороший", а 1/3 – как "очень хороший", и только 6 % не отметили эффекта от лечения.

В группе пациентов, получавших базисные средства и ГКС, у 30 % было возможно снижение дозы системных ГКС или отмена локальных инъекций ГКС в связи со стабилизацией суставного воспаления.

Что касается пациентов, прекративших прием Артрофона после завершения 6-месячного курса лечения, то часть из них в связи с хорошим самочувствием самостоятельно уменьшила дозу препарата до 1–2 таблеток в сутки с последующей его отменой, что в последующем привело к возобновлению симптомов артрита. Повторные курсы лечения Артрофоном у этой части больных позволили вновь достигнуть клинической ремиссии заболевания.

В течение всего периода наблюдения за включенными в исследование больными ни у одного из них не было зарегистрировано какого-либо серьезного нежелательного явления терапии Артрофоном, потребовавшего отмену препарата, тогда как в группе контроля побочные эффекты в виде НПВС гастропатии наблюдались у 1/3 пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных нами клинических испытаний демонстрируют высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость препарата Артрофон при хронических воспалительных поражениях суставов.

В рамках проведенного исследования установлено, что длительный прием препарата после проведенного 6-месячного курса лечения даже в половинной дозе способствует пролонгации клинико-лабораторной ремиссии заболевания и препятствует развитию повторных обострений, не вызывая нежелательных побочных явлений.

Полученные результаты демонстрируют возможность использования препарата Артрофон для долгосрочной терапии РА и серонегативных спондилоартритов наряду с другими болезнь-модифицирующими (базисными) средствами или в комбинации с ними. При минимальной и умеренной активности суставного воспаления, медленно прогрессирующем течении заболевания возможно использование Артрофона в качестве самостоятельного болезнь-модифицирующего противовоспалительного средства. При тяжелом течении РА и серонегативных артритов целесообразно включать Артрофон в дополнение к стандартной схеме лечения, особенно при

плохой переносимости базисных препаратов, НПВС и ГКС.

Поскольку хронические воспалительные поражения суставов требуют постоянного лечения противоревматическими средствами как базисными, так и противовоспалительными, сочетание болезнь-модифицирующего воздействия с антифлогогенным эффектом при хорошей переносимости делают препарат Артрофон более предпочтительным для лечения ревматоидного артрита и серонегативных артритов.

Следует подчеркнуть, что необходим длительный прием поддерживающей дозы препарата после достижения клинико-лабораторной ремиссии, т. к. прекращение лечения приводит к активации суставного воспаления за счет неконтролируемой гиперпродукции медиаторов воспаления. Долгосрочная терапия Артрофоном позволяет достичь снижения уровня эндогенного ФНО-альфа и связанных с ним провоспалительных цитокинов. Положительное влияние препарата на цитокиновый статус является его основной точкой приложения, реализующей клинический эффект. Важным моментом является стабилизация воспалительного процесса под воздействием курсовой терапии, что, с одной стороны, свидетельствует о кумулятивных свойствах препарата, а с другой стороны делает целесообразным его применение в качестве эффективного и безопасного средства для предупреждения прогрессирования ревматоидного артрита и других форм хронических воспалительных заболеваний суставов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадокин В.В. // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 20. – С. 1128–33.
2. Баранова Э.Я. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 15.
3. Демина А.Б., Раденска-Лопотова С.Г., Фоломеева О.М. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 25–32.
4. Кудрявцева И.В. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 69.
5. Насонов Е.Л. // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 20. – С. 1123–28.
6. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литтера, 2003. – 507 с.
7. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. // Бюл. ВолГМУ. – 2004, № 1. – С. 23–25.
8. Петров В.И., Бабаева А.Р., Эпштейн О.И. // Бюл. эксперим. биол. и медицины, прил. 1. – 2003. – С. 72–76.
9. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. – М., АНКО, 2001. – 328 с.
10. Фоломеева О.М., Тарасова И.А., Дубинина Т.В. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 4–7.
11. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis // Ann Rheum Dis. – 2002. – Vol. 46. – P. 328–46.
12. Anderson J.J., Baron G., Heijde D., et al. // Arth & Rheum. – 2001. – Vol. 44, № 8. – P. 1876–1886.
13. Breedveld F.C., Kalden J.R. // Ann Rheum Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 627–633.
14. Dugina J.L., Petrov V.I., Babaeva A.R., et al. // Abstracts of the 8-th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Australia. – 2004. – PQ-056.
15. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T., et al. // Sem Arthritis and Rheumatism. – 2004. – Vol. 33, № 4. – P. 283–288.
16. Kavanaugh A., Mease P., Beutler A., et al. Efficacy of infliximab in psoriatic arthritis related dactylitis and enthesopathy: Results from the IMPACT 2 Trial. Centocor, data on file.
17. Mease P.J. // Curr Opin Rheumatol. – 2004. – Vol. 31. – P. 366–370.
18. Pham T., Heijde D., Calin A., et al. // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 812–816.
19. Petrov V.I., Babaeva A.R., Sergeeva S.A., et al. // Abstracts of Annual European Congress of Rheumatology, Berlin. – 2004. – P. FRI0019.