

СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α (ПРЕПАРАТ “АРТРОФООН”): ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.И.Петров, А.Р.Бабаева, Е.В.Черевкова, О.И.Эпштейн*, С.А.Сергеева*

*Волгоградская медицинская академия МЗ РФ; *Научно-производственная фирма “Материя Медика Холдинг”, Москва*

В открытом рандомизированном исследовании проведена сравнительная оценка противовоспалительного действия нового отечественного препарата “Артофоон” (сверхмалые дозы антител к ФНО- α) и нестероидного противовоспалительного средства диклофенак при ревматоидном артрите. Установлено, что курсовое лечение артрофооном приводит к более выраженной по сравнению с диклофенаком положительной динамике основных клинических и ряда лабораторных показателей у больных с суставной формой ревматоидного артрита.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, антитела к фактору некроза опухоли- α , сверхмалые дозы, артрофоон*

Ревматоидный артрит (РА) остается одной из главных проблем современной ревматологии. В разных странах мира РА страдает от 0.3 до 1.5% трудоспособного населения. РА является хроническим прогрессирующим заболеванием, поражающим преимущественно лиц молодого возраста. Через 3 года от начала заболевания 38% больных становятся инвалидами, а через 5 лет — половина больных [1,2].

Как и при других системных заболеваниях соединительной ткани, основным патогенетическим феноменом при РА является иммунное воспаление, в развитии которого важную роль играют нарушения иммунологической регуляции. При РА наблюдается угнетение Т-супрессорных и активация Т-хелперных лимфоцитов. Вследствие этого происходит стимуляция В-лимфоцитов с неконтролируемой продукцией аутоантител, наблюдается дисбаланс между выработкой цитокинов, обладающих провоспалительной и противовоспалительной активностью, усиливается синтез провоспалительных цитокинов преимущественно макрофагальной природы, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др. [5].

В последние годы особый интерес вызывает роль ФНО- α в развитии иммунного воспаления. Установлено, что биологическая активность ФНО- α реализуется через трансмембран-

ные рецепторы 1-го типа, которые экспрессируются на лейкоцитах, эндотелии, фибробластах и др. Связываясь с этими рецепторами, ФНО- α участвует в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. ФНО- α стимулирует синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов металлопротеиназ, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, стимулирует рост новых сосудов (неоангиогенез) и пролиферацию фибробластов, играющих важную роль в формировании ревматоидного паннуса. При РА имеет место неконтролируемая гиперпродукция ФНО- α [2,3,5].

При разработке современных методов лечения РА учитываются прежде всего патогенетические особенности этого заболевания. Традиционно ведущее место в медикаментозной терапии РА занимают противовоспалительные средства. Однако самоподдерживающийся прогрессирующий характер ревматоидного воспаления требует постоянного приема лекарственных средств, главным образом, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), реже — глюкокортикоидов (ГКС). Длительное применение как НПВС, так и ГКС приводит к целому ряду побочных действий, самым частым и опасным из которых является НПВС- и ГКС-гастропатия. По данным литературы, гастродуоденальные ос-

ложнения противовоспалительной терапии являются наиболее частой причиной смерти больных РА. В связи с этим возникает необходимость создания новых лекарственных средств, не уступающих по своей противовоспалительной активности НПВС, но не имеющих их побочных действий.

Одним из новых и весьма перспективных направлений в терапии РА является использование препаратов антител к ФНО- α , блокирующих действие этого провоспалительного цитокина. Первым препаратом этой группы, разрешенным к применению в клинической практике, является ремикейд (инфликсимаб), представляющий собой моноклональные антитела к ФНО- α . В ряде исследований, проведенных преимущественно за рубежом, подтверждается высокая противовоспалительная активность ремикейда и его иммуномодулирующий эффект при РА и обосновывается целесообразность применения этого препарата в клинической практике [6,7]. Вместе с тем, курс лечения ремикейдом предусматривает повторное внутривенное введение с интервалом в 4-8 нед (всего 5-6 инъекций), что грозит развитием тяжелых аллергических реакций. Серьезные побочные эффекты ремикейда (развитие оппортунистических инфекций, лимфо-пролиферативных процессов, волчаночноподобного синдрома, формирование гиперчувствительности замедленного типа, выработка антихимерных антител и др.) наряду с многочисленными противопоказаниями к его применению ограничивают широкое использование этого препарата.

Представляется перспективным исследование в качестве противовоспалительного средства для лечения РА нового отечественного препарата “Артрофоон”, представляющего собой сверхмалые дозы антител к ФНО- α . Антитела к ФНО- α в этом препарате подвергнуты потенцированию, позволяющему усилить биологический эффект специфических антител. Согласно данным [4], потенцированные антитела обладают модифицирующими свойствами по отношению к антигену, регулируют активность соответствующих антигенов, являющихся в свою очередь, биологически активными веществами. В эксперименте на животных обнаружено противовоспалительное действие гомеопатических разведений аффинно очищенных антител к ФНО- α на модели иммунного воспаления.

“Артрофоон” разрешен к клиническому применению в качестве противовоспалительного и анальгетического средства (решение Фармакологического Комитета РФ от 28.03.2001), однако пока нет опубликованных данных об эффек-

тивности и безопасности этого препарата при лечении РА.

Цель исследования заключалась в оценке терапевтической эффективности и безопасности препарата “Артрофоон” у больных РА.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 30 больных РА, находящихся на учете у ревматолога в клинике факультетской терапии Волгоградской медицинской академии. Диагноз РА верифицировали в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации. Непременным условием включения пациента в исследование был диагноз классического или достоверного РА, больные с вероятным РА в исследовании не участвовали.

Среди испытуемых были 28 женщин и 2 мужчин в возрасте 29-60 лет. Продолжительность заболевания колебалась от 5 до 22 лет. Клинический вариант РА характеризовался полиартритом с четкой симметричностью поражения, преимущественным поражением суставов кистей, наличием типичных для РА признаков: утренней скованности, экссудации в области 2-3 пястно-фаланговых суставов, амиотрофий в области пораженных суставов, ульнарной девиацией кистей — у большей части больных.

Клинико-лабораторная активность воспалительного процесса соответствовала I-II степени, рентгенологическая стадия по Штейнброкеру была разной: от 1-й до 3-й, преобладали 2-я и 3-я стадии, характеризующиеся сужением суставной щели и наличием узур. У 11 больных в крови обнаружен ревматоидный фактор (серопозитивный вариант РА), у 19 больных был серонегативный вариант РА.

Все больные до исследования получали НПВС энтерально либо ректально. За 2 сут до начала лечения артрофооном пациенты не принимали НПВС. Ранее 12 больным проводились курсы лечения ГКС парентерально (кеналог и дипроспан внутрисуставно или паравертебрально), однако за 3 мес до исследования пациенты ГКС не получали. Для верификации диагноза РА, определения его клинического варианта, активности и стадии процесса, а также для исключения сопутствующей патологии, больные прошли полное клиническое обследование, включающее общепринятые лабораторные (общий анализ крови, мочи, ревмопробы, показатели функционального состояния печени, почек), а также инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки, суставов, сонография органов брюшной полости, электрокардиография).

Больных разделили на 2 группы. В основной группе ($n=15$) проводили лечение артрофооном (по 2 таблетки 4 раза в день сублингвально в течение 6 мес); пациенты контрольной группы получали диклофенак по 100 мг в сутки.

При оценке эффективности лечения использовали клинические и лабораторные показатели, рекомендованные Минздравом РФ для клинических испытаний противоревматических средств, учитывали выраженность реакции обострения (усиление артралгий, нарастание экссудации, утренней скованности, вовлечение в процесс новых суставов), другие нежелательные эффекты и их связь с приемом препарата, после чего оценивали переносимость артрофоона.

При статистической обработке данных рассчитывали среднее арифметическое и доверительный интервал; достоверность различий оценивали с помощью t критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По исходным показателям выраженности клинических симптомов и лабораторных сдвигов в основной и контрольных группах не выявили достоверной разницы ни по одному из исследованных параметров, что свидетельствует о сопоставимости групп по тяжести РА и активности суставного воспаления (таблица).

В основной группе средние значения 6 из 8 использованных клинических показателей изменились достоверно (таблица). Уменьшились показатели суставного счета, числа припухших суставов, однако разница оказалась статистически недостоверной. В меньшей степени претерпел изменения функциональный индекс Ли. Значительно изменились интенсивность болевого синдрома и длительность утренней скованности, а также индекс Ричи, индекс припухлости и окружность пораженных суставов.

Из лабораторных показателей статистически значимые сдвиги обнаружены лишь в содержании С-реактивного белка (СРБ). По остальным показателям наблюдалась тенденция к уменьшению СОЭ и глобулинов сыворотки крови, а также к нарастанию альбуминов в протеинограмме. Титр ревматоидного фактора (РФ) оставался прежним.

В контрольной группе исходные показатели существенно не отличались от таковых в основной группе (таблица). При обследовании через 6 мес ни по одному из клинических и лабораторных показателей не отмечено статистически значимой динамики. Наблюдалась лишь тенденция к снижению среднего значения длитель-

ности утренней скованности и в меньшей степени — других клинических показателей, однако разница оказалась статистически недостоверной. Наряду с анализом динамики показателей учитывали количество больных в основной и контрольной группе, у которых тот или иной показатель существенно изменился по сравнению с исходным (таблица).

В контрольной группе у 4 (26.7%) человек наблюдали признаки НВПС-гастропатии, требовавшие назначения антисекреторных препаратов. Ни у кого из пациентов основной группы не отмечено лабораторных признаков гепато- и нефротоксичности артрофоона.

У обследованных нами больных выраженной реакции обострения, требовавшей уменьшения дозы артрофоона или временную его отмену, не было. Лишь 2 пациентки отметили незначительное усиление болей в суставах на 3-и сутки приема препарата, но на 4-5-е сутки суставные боли уменьшились на фоне приема прежней дозы артрофоона. Каких-либо других побочных эффектов на протяжении всего курса лечения пациенты не отметили.

В основной группе наблюдалась более выраженная положительная динамика основных клинических показателей по сравнению с контролем. Число больных, отметивших уменьшение выраженности суставных болей, утренней скованности, суставного счета, функционального индекса, в основной группе оказалось значительно большим, чем в контрольной. По лабораторным показателям различия оказались не столь выраженными, однако снижение СОЭ и уровня С-реактивного белка чаще наблюдалось в группе артрофоона. Положительная динамика показателей в основном зависела от длительности лечения артрофооном. Так, после месячного курса лечения лишь двое (13.3%) из 15 пациентов отметили уменьшение суставной боли, через 3 мес таких пациентов было уже 9 (60%), а через 6 мес — 13 (86.7). Аналогичная картина наблюдалась и по другим клиническим показателям (рисунок).

Действие артрофоона как “хорошее” оценили 10 (66.7%) пациентов и 5 (33.3%) — как “удовлетворительное”. При суммарной оценке эффективности исследователем это соотношение составило 9 (60%) и 6 (40%) больных соответственно. Следует подчеркнуть, что хотя никто из больных не оценил эффект как отличный, не было и указаний на отсутствие эффекта или ухудшение самочувствия на фоне лечения артрофооном.

Обращает на себя внимание, что при лечении артрофооном наиболее значимые изменения

Динамика клинических и лабораторных показателей в группе артрофоона и диклофенака ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Общая интенсивность болей, баллы	1.73±0.12	1.01±0.09* (13, 86.7)	1.68±0.16	1.45±0.21 (6, 40)
Длительность утренней скованности, мин	150.66±18.00	88.00±13.43* (14, 93.3)	144.66±15.93	113.32±16.15 (7, 46.6)
Суставной индекс Ричи, баллы	18.93±2.10	13.1±1.8** (12, 80)	24.47±2.44	21.02±2.61 (5, 33.3)
Суставной счет (абс. число)	20.66±2.10	16.46±2.07 (11, 73.3)	21.34±2.19	18.36±2.09 (4, 26.7)
Индекс припухлости, балл	16.8±2.7	10.01±1.69** (11, 73.3)	17.65±2.29	15.78±2.43 (4, 26.7)
Функциональный индекс Ли	17.00±1.73	14.27±1.38 (7, 46.6)	20.43±3.01	18.12±2.97 (3, 20)
Число припухших суставов (абс. число)	9.93±1.77	5.93±1.14 (9, 60)	11.08±2.17	9.39±2.44 (3, 20)
Окружность пораженных суставов (разница)	0.96±0.25	0.38±0.10** (9, 60)	1.34±0.18	1.23±0.17 (2, 13.3)
Лейкоциты	6.44±0.44	6.32±0.27 (2, 13.3)	6.42±0.41	5.89±0.50 (1, 6.7)
СОЭ	333.60±3.99	28.33±2.53 (6, 40)	31.87±3.55	32.80±4.13 (3, 20)
Альбумины	44.59±1.40	46.0±0.7 (2, 13.3)	46.06±1.23	48.13±1.19 (4, 26.7)
Глобулины	55.20±1.44	54.0±0.7 (2, 13.3*)	53.83±1.24	51.77±1.18 (4, 26.7)
СРП	133±0.22	0.530±0.135* (12, 80)	1.12±0.22	0.77±0.24 (4, 26.7)
РФ (ср. геометрический титр)	0.63±0.20	0.60±0.19 (1, 6.7)	0.67±0.19	0.67±0.19 (0, 0)

Примечание. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ по сравнению с исходным показателем.

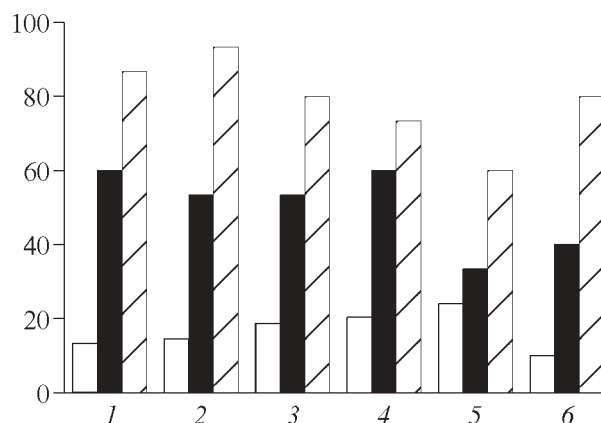
В скобках — частота обнаружения положительной динамики (абс. число, %).

Зависимость положительной динамики клинических и лабораторных показателей от длительности лечения артрофооном.

Светлые столбики — 1-й мес, темные — 3-й мес, штриховка — 6-й мес лечения.

1 — общая интенсивность боли, 2 — длительность утренней скованности, 3 — суставной индекс Ричи, 4 — индекс припухлости, 5 — окружность пораженных суставов, 6 — С-реактивный белок.

По оси ординат — доля пациентов с положительной динамикой показателя.



обнаружены по тем клиническим критериям, которые напрямую связаны с воспалительным процессом. Так, боли при РА, как известно, носят воспалительный характер и четко коррелируют с активностью процесса. Снижение активности суставного воспаления приводит к уменьшению артралгии. В основной группе больных обнаружено статистически значимое снижение болевого индекса, что свидетельствует об уменьшении выраженности ревматоидного воспаления.

Аналогичная картина наблюдалась при анализе показателей длительности утренней скованности, обусловленной не только синовитом и внутрисуставной экссудацией, но и воспалительным поражением периартикулярного аппарата. Сокращение ее продолжительности может быть также обусловлено снижением воспалительной активности в околосуставных мягких тканях. Этим же может объясняться и существенное уменьшение индекса припухлости, окружности пораженных суставов, а также индекса Ричи и числа припухших суставов.

Менее значимая их динамика суставного счета и функционального индекса Ли, обусловлена тем, что они отражают не только активность воспалительного процесса, но и необратимые органические и функциональные изменения в суставах, которые при длительном течении заболевания вряд ли могут измениться под влиянием противовоспалительной терапии.

Терапевтический эффект артрофоона зависит от длительности его приема, существенные положительные изменения наблюдались только после 3-месячного курса лечения и сохранялись на протяжении последующего периода, достигая максимальных значений на 5-6 мес терапии.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Артрофоон обладает противовоспалительной активностью, позволяющей эффективно воздействовать на основные признаки суставного воспаления при РА. Противовоспалительная активность артрофоона не только не уступает, но и превосходит по целому ряду клинических показателей НПВС диклофенак. Эффективная доза препарата составляет 8 таблеток в сут, принимаемых сублингвально в четыре приема. Длительность курсовой терапии не должна быть менее 3 месяцев. Наиболее существенный и стойкий положительный эффект отмечается при длительном приеме препарата (6-месячный курс). При лечении артрофооном не отмечено каких-либо нежелательных эффектов, потребовавших его отмену или назначение других медикаментозных средств, способствующих уменьшению побочных действий, поэтому артрофоон может быть рекомендован как новое эффективное противовоспалительное средство для лечения суставной формы РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонова В.А., Бунчук Н.В.* Ревматические болезни. М., 1997. С. 257-294.
2. *Насонов Е.Л.* // Рус. мед. журн. 2000. № 17. С. 718-722.
3. *Насонов Е.Л.* // Рус. мед. журн. 2001. № 7-8. С. 280-284.
4. *Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л. и др.* // Бюл. exper. биол. 2001. Прил. 3. С. 57-59.
5. *Feldman M., Brennan F., Maini R.N.* // Ann. Rev. Immunol. 1996. Vol. 14. P. 397-440.
6. *Maini R.N., Taylor P.C.* // Ann. Rev. Med. 2000. Vol. 51. P. 207-209.
7. *Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al.* // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 1932-1939.