

О.В. МАШКУНОВА, Г.К. ДАЛИБАЕВА, А.Ж. БОТАБЕКОВА
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,
ҚР ДС ӘДМ К ж/е ІА ҒЗИ

ГОЛИМУМАБ ПРЕПАРАТЫН РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ ҚОЛДАНУ ТИІМДІЛІГІ МЕН ҚАУІПСІЗДІГІ

Ревматоидты артритпен ауыратын науқастарда голимумабтың тиімділігі мен қауіпсіздігіне ашық, бақыланбайтын келешекті зерттеу жүргізіледі. 24 апта бойы науқастардың голимумабпен емдеудегі тиімділігі мен қауіпсіздігіне талданған алдын-ала нәтиже. Зерттеуге ревматоидты артритпен ауыратын 11 науқас тіркелген. Диагноз ACR 1987 ж. өлшем мен анық ревматоидты артрит қойылды және ACR/EULAR (2010) өлшемімен ерте ревматоидты артрит анықталып қойылды. РА белсенділік индексі DAS 28 бойынша голимумабпен емді тағайындаудан бастап емнің басында, 4,12 және 24 апталарында анықталды. РА науқастарды жүргізу тактикасы 2013 жылғы ревматоидты артрит емінің EULAR ұсынысымен сәйкес жүргізілді. Голимумаб 50 мг.мөлшерде айына 1 рет тағайындалды.

Түйінді сөздер. Ісік некроз факторы, голимумаб, ревматоидты артрит.

РА созылмалы аутоиммунды қабыну аурулар тобына жатады және цитокиндердің бірен саран артық өнімділігімен байланысты деп саналады, мысалға ісік некроз факторы альфа сияқты (ІНФ-альфа) [1,2,3]. Препараттар әзірлеуі, ІНФ-альфа активтілігін ингибирлеу қабілеттілігі, ревматоидты артритте және басқада иммунды қабыну ауру топтарына тиімді ем жүргізуге қол жеткізді [3,4,5]. Голимумаб жаңа препарат, құрамында ІНФ-альфадағы адами моноклоналды антидене бар, ІНФ-альфаның биологиялық активтілігін жоғары аффинді және еритін және трансмембранна ІНФ-альфаның айрықша байланысу арқылы ингибирлейді [6,7,8,9]. Клиникалыққа дейінгі зерттеуде адами ІНФ-альфа бейтараптануы инфликсимабпен салыстырғанда голимумабтың төмен концентрациясына қол жетуі мүмкін [6,7,8,9,10,11].

Зерттеу мақсаты: ревматоидты артритпен ауыратын науқастарда голимумабтың қауіпсізділігі, көтере алушылығы және тиімділігі анықталынады.

Материал мен әдістер.

Ревматоидты артритпен ауыратын науқастарға голимумабтың қауіпсіздігімен тиімділігін зерттеу мақсатында ашық, бақыланбайтын перспективті зерттеу жүргізілді. 24 апта ішінде осы науқастардың голимумабпен емдеу тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы алдын-ала қорытындылар талданды. Науқастардың клиникалық мінездемесі төмендегі келесі кестелерде ұсынылған.

Кесте 1 - Ревматоидты артритпен науқастардың клиникалық мінездемесі

№	Клиникалық белгілер	Сандық көрсеткіштер
1	Жалпы науқастар	11
2	Әйелдер	11 (100%)
3	Ерлер	0
4	Науқастардың орташа жасы	40,7 лет ± 9,8
5	Аурудың орташа ұзақтығы (жыл)	6,5 лет ± 1,9
6	НПВП қабылдайтын науқастар (диклофенак, мелоксикам)	Тұрақты -11 (100%); Қажеттілігіне байланысты -0.
7	Оң ревматоидты фактормен науқастар (серопозитивті РА).	7 (64%)
8	Рентгенологиялық стадия	II -7 (64%) III -4 (36%) IV - 0
9	ГМ-пенемді бастамас бұрын DAS 28	6,42 ± 1,99
10	ГМ-пенемді бастамас бұрын, СРБ г/л	87,64 ± 5,99
11	РФИФА әдісімен ГМ, ЕД/л	196,7 ± 23,18
12	ГМ-пененің алдында, АЦЦП ЕД/л	132 ± 14,28
13	ГМ-пенемді бастамас бұрын, ВАШ мм.	87,5 ± 12,3
14	Синтетикалық препаратпен базисті терапия (науқастар саны)	Метотрексат -5 Сульфасалазин 2 ГКС-8 Комбинирленген базисті терапия 4
15	Голимумабпен емді бастамас бұрын ГИБТ қолданған науқастар саны	(инфликсимаб) 1 (ритуксимаб) 1

Зерттеуге анықталған ревматоидты артритпен ауыратын науқастар қатысты, барлығы 11 науқас. Орташа сырқат уақыты 6,5 жыл. Барлық науқастар әйел жынысты болды, орташа жасы 39-дан 47-і жас аралығындағы топ. Барлық науқастар еңбекке қабілетті жаста және физикалыеңбектенеді, егер жұмыссыз болса онда үйде үй шаруашылығы мен айналысатын науқастар, барлығы қала тұрғындары. Көпшілік науқастар ревматоидты фактор бойынша серопозитивті және АЦЦП-оң (ерттеревматоидты артрит маркері). Рентгенді көзгерістер ауру ұзақтығына сәйкес. 7 науқаста II рентгендік стадия, 4 науқаста III рентгендік стадия, яғни бұл науқастардың бәрінде буынаралық бетінде

эрозиялар бар. Барлық науқастарда зерттеу алдында жоғарғы қабыну активтілігі жоғары СРБ ретінде көрінді, индекс активтілігі- орташа DAS28 – 5,42. Және де қан сарысуында жоғары ревматоидты фактор бақыланды және ВАШ.

Анықталған ревматоидты артрит диагнозы ACR 1987ж. критерийлері бойынша және ерте ревматоидты артрит ACR/EULAR (2010) критерийлері бойынша қойылды. Ревматоидты артрит сырқаты тереңдетілген иммунологиялық тестер – ревматоидты фактор, СРБ-нысандық анықтау, антиденециклді цитруллин денгенпептидке (АЦЦП) әдістері арқылы, рентгенологиялық және МРТ-зерттеулер көмегімен анықталынды. РА активтілік индексі DAS28 бойынша голимумаб терапиясын тағайындаудың басында, 4, 12 және 24 апталарында анықталынды. РА науқастардың емдеу тактикасы 2013 ж. EULAR ұсыныстарына сүйене отырып жүргізілді. Голимумаб 50 мг.дозада айына 1 реттері астына бір реттік инъектор көмегімен РА-тың екінші және үшінші фазаларында тағайындалды, 6 айдан кем емес синтетикалық қабынуға қарсы препараттармен базисті терапияның тиімсізділігінен кейін және РА активтілігі сақталған жағдайда тағайындалды. Голимумаб препаратын тағайындау алдында халықаралық хаттамаға сүйене отырып барлық зерттеуге алынған науқастарға скринингтар туберкулезге қарсы (фтизиатр консультациясы мен кеуде клеткасына шолу рентгенографиясы жүргізілді), вирусты гепатиттер В,С (ИФА және ПЦР әдістерімен маркерларды анықтау), ВИЧ, онколог консультация жүргізілді.

Комбинирленген базисті терапияның негізгі компоненті тиіст імөлшердегі метотрексат болды. Бір науқас голимумабпен емді бастамас бұрын 3 генді-инженерлі-биологиялық препараттарды (инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб) ремиссия жетістігінсіз қабылдаған.

Барлық науқастарға голимумабтан қосымша метотрексат теріастына аптасына 10 мг орташа мөлшерде және аптасына 5 мг фольй қышқылымен бірге қабылдау тағайындалды. Комбинирленген терапия мақсатында глюкокортикостероидтар қолданылды (метипред 8 мг.), сульфасалазин 2 г. тәулігіне, лефлюномид 20 мг. тәулігіне. Голимумабпен емді бастамас бұрын және емнен 4 аптадан кейін (1ай), 12 аптадан кейін (3 ай), 24 аптадан кейін (6 ай) DAS-28индексі, РФ, СРБ, АЦЦП, ВАШ анықталынды. Голимумабпен монотерапияны ешкім қабылдамады. Науқастарда ауру буын саны (ЧБС), ісінген буын саны(ЧПС), ВАШ балдық көрсеткішпен, эритроциттердің тұну жыдамдығы (ЭТЖ) және ВАШ бойынша миллиметрмен жалпы денсаулық жағдайы бағалануы (ООСЗ) тіркелінді. Науқастарға қажеттілігіне байланысты стероидтты емес қабынуға қарсы препараттарын қолдануға рұхсат етілді. Қажеттілігіне байланысты дипроспанмен буын ішіне инъекция жүргізілді.

Кесте 2 - Зерттеу нәтижелері. Ревматоидты артрит тобындағы зерттеу нәтижелері

№	Өлшемдер	ГМ бастамас бұрын	4 апта дан кейін	12 аптадан кейін	24 аптадан кейін
1	DAS28	6,42 ±1,99	3,55 ± 1,68	2,16 ±0,64	2, 02±0,34*
2	СРБ г/л	87,64 ±5,99	42,06 ± 1,8	7,36 ±1, 23	5,3 ±0,7*
3	РФ ЕД/л	196,7±23,1	123,7 ± 10,1	64,39 ±10,09	53,19 ±5,09*
4	ЭТЖ	47,8±12,7	36,5±8,7	20,3±5,8	15±1,7*
5	ВАШ (ООСЗ)	87,5± 12,3	54,9±9,5	28,3± 8,6	20,7± 5,7*

ескертпе: * - p< 0,001

№2 кестеде көрсетілген мәліметтерде барлық науқастарда емнен 4 аптадан кейін DAS 28 индексінің төмендегені ,ал 24 аптаның соңында 6,42±1,99 ден 2,02±0,34 (p< 0,001) дейін төмендеуін көрсетеді, яғни бұл статистикалық сенімділікті көрсетеді. Барлық науқастар бір аптадан кейін буындағы ару езімінің азаюын байқады және де танертеңгі құрысудың ұзақтығының айтарлықтай төмендеуі байқалды, РФ 196,7 ±23,1 ден 53,19 ±5,09 дейін (p< 0,001)төмендеді, СРБ зерттеудің 24 аптасында шынайы төмендеді, төртінші аптаның соңына қарай екі есе 87,64 ± 5,99 ден 42,06 ± 1,8 дейін төмендеді, ал зерттеудің 24 аптасында оның көрсеткіші 5,3 ±0,7 (p< 0,001) көрсетті. Жалпы денсаулық жағдайын бағалау ауру сезімінің төмендеуін жақсы көрсетеді, өмір сүру сапасы жақсарды динамикада ВАШ бойынша 87 мм, емнің басында 20мм.

Осылайша РА тобында DAS 28 индексі бойынша емнің төртінші аптасында барлық 11 науқаста жақсару байқалды. Бір науқаста латентті пиелонефриттің өршуі байқалды дене температурасының көтерілуі,қалтырау,дизурия және зәр анализіндегі зәрлік синдроммен көрінді, бірақ емді тоқтатпадық. 12 апта емнен кейін науқастарда DAS 28 индексі бойынша 50% жақсару көрінді, 24 аптаның соңында DAS 28 индексі бойынша жақсару 80% науқаста байқалды. Ревматоидты артритпен науқастар тобында голимумаб өзінің жоғарғы активтілігін, тағайындаудың 4 аптасынан кейіннің өзінде жоғары активтілігін және 24 аптадан кейін де сақталғанын көрсетті. Бұл топтағы науқастарда жанама әсер көтере алмаушылық, жергілікті реакция ,инфекциялық аурулардың жиілігінің жоғарлауы, лимфоманың дамуы, тері қатерлі ісігінің және басқада қатерлі ісік аурулары дамуы байқалмады.

Талқылау.

Зерттеу ревматоидты артритпен ауыратын науқастардың емінде голимумабты айына бір рет тері астына 50 мг мөлшерде қолданылуы жоғары тиімділікті көрсетті, кейбір науқастардың зерттеу алдында DMARDS-терапияның бірінші қатардағы синтетикалық базисті препараттар (метотрексат,лефлюномид,сульфасалазин) қолдануына қарамастан және де басқалары бұдан бұрынғы емінде басқа да биологиялық препараттар, көбінесе ИФв ингибиторын қолданулары тиімділігі жеткіліксіз болған.

Голимумаб DAS 28 критерийі бойынша ревматоидты артриттің активтілік белгілерін шынайы түрде төмендетті, ревматоидты артритпен науқастарға өмір сүру сапасына байланысты сауалнама жүргізгенде буындардың физикалық функциясы жақсарғанын, шаршау сезімі азайған және еңбекке қабілеттігі жоғарлағанын көрсетті. Зерттеу қорытындыларында голимумабпен емнің бірінші аптасының тағайындауынан кейін әсердің бірден даму дәлелденді, бұл сондай-ақ тиімділікті тағы бір рет дәлелдейді. Айына бір рет дозаны 100 мг. Көтеру бірде-бір науқасқа қажет болмады.

Голимумабты барлық науқастар жақсы көтерді. Жанама әсерлерге байланысты препаратты тоқтату болмады, ауыр инфекциялардың санының жоғарлауы, туберкулездің, онкологиялық аурулардың дамуы байқалмады.

Голimumабтың қауіпсіздік профилі басқа да ИНФ α ингибиторының қауіпсіздік профиліне сәйкес келді және голimumабты қолданғаннан кейін күтпеген қолайсыз жағдайлардың дамуы болмады. Зерттеуге қатысқан науқастардың сөздері бойынша, әсіресе голimumабпен емді бастамас бұрын басқа биологиялық препараттарды көктамырға инфузия ретінде қолданған науқастар, медициналық персоналдың көмегінсіз өздері дербес препаратты қолдануын ыңғайлылығын атап өтті, қантты диабеттегі инсулинді қолданылуының ұқсастығы; дозалық инъектерлік ыңғайлы формада. Ревматоидты артритпен науқастарға маңызды факторының бірі болып қолжетімділігі болып табылады, кепілді көлемді тегін медициналық көмек мемлекеттік программасы бойынша голimumаб тегін таратылады. Біздің зерттеу жұмыстарымыздың нәтижелері әкімшілік тұлғалардың назарын аударады деген үміттеміз және голimumабты тағайындаудың нозологиялық тізімін кеңейтсе және анкилозды спондилорит қолданысында.

Қорытынды.

1. Голimumаб ревматоидты артритпен науқастарда жоғары дәрежелі активтілікте ингибитор ИНФ α тиімділігі жоғары болып табылады, алдындағы терапиялары синтетикалық базисті препараттармен және басқада генді-инженерлі-биологиялық препаратты қолданғанда тиімсіз болған.
2. Голimumабтың ай сайындық мөлшері 50 мг тері астына және бірде-бір науқасқа мөлшерді 100 мг дейін көтеру қажет болмады.
3. Голimumаб жақсы көтере алушылықты және қауіпсіздікті көрсетті, бірде-бір елеулі жанама әсерлер инфекцияны және онкологиялық асқынуы болмады.
4. Голimumаб ревматоидты артритпен ауыратын науқастарға қолдануға ұсынады, алдындағы терапиялары синтетикалық базисті препараттар мен басқада генді-инженерлі-биологиялық препараттарды қолданғандағы тиімсізділігі кезінде ұсынылады.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Е.Л. Насонова Ревматология: клинические рекомендации. – М.:ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752 с.
- 2 Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой Ревматология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 720 с.
- 3 Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике // Научно – практическая ревматология. - 2011. - С. 10-15.
- 4 Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism collaborative initiative. - 2010.- P. 69.
- 5 Herman S, Kronke G, Schett G. Molecular mechanisms of inflammatory bone damage: emerging targets for therapy // Trends Mol Med. - 2008. – P.18.
- 6 Maini R, St.Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al, for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial // Lancet. - 1999. – P.354.
- 7 Lipsky PE, van der Heijde DM, St.Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al, for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // N Engl J Med. - 2000. - P.343.
- 8 Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al, for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate // Arthritis Rheum. - 2004. – P.50.
- 9 St.Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al, for the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial // Arthritis Rheum. - 2004. – P.50.
- 10 Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial // Arthritis Rheum. - 2003. - P.48.
- 11 Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis // ClinExpRheumatol. - 2005. - P.23.

О.В. МАШКУНОВА, Г.К. ДАЛИБАЕВА, А.Ж. БОТАБЕКОВА

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, НИИ К и ВБ МЗСР РК.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА ГОЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Резюме: В статье приводятся результаты собственного исследования по эффективности современного ингибитора фактора некроза опухоли альфа голimumаба у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Исследование проводилось в течение 24 недель, контролировались показатели DAS28, BASDAI, BASFI и случаи ремиссии по EULAR, ASAS20 и ASAS50. По результатам исследования голimumаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность. Голimumаб достоверно уменьшал признаки активности ревматоидного

артрита по критерию DAS28, и активность анкилозирующего спондилоартрита по критерию BASDAY, улучшал физическую функцию суставов и позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, по индексу и BASFI и опросникам качества жизни, у пациентов снижалась усталость и повышалась работоспособность. Голimumаб у всех пациентов хорошо переносился. Не было отмены препарата из-за побочных действий, не наблюдалось увеличения числа тяжелых инфекций, случаев туберкулеза, онкологических заболеваний. Голimumаб рекомендуется для применения у пациентов с РА и АС в случае неэффективности и непереносимости традиционной терапии синтетическими базисными препаратами.

Ключевые слова. Фактор некроза опухоли, голimumаб, ревматоидный артрит.

O.V. MASHKUNOVA, G.K. DALIBAEVA, A.J. BOTABEKOVA

*Kazakh National Medical University named after Asfendiyarov,
Scientific and Research Testing Complex and Ministry of Health of Kazakhstan.*

RESULTS OF THE STUDY ON EFFICIENCY AND SAFETY OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA GOLIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS

Resume: This article shows the results of our research on effectiveness of modern inhibitor of tumor necrosis factor alpha golimumab in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. The study lasted 24 weeks during which the following indexes were monitored such as DAS28, BASDAY, BASFI and cases of remission according to EULAR, ASAS20 and ASAS50 guidelines. According to the results of the study, golimumab showed high efficiency and safety. Golimumab significantly reduced symptoms of rheumatoid arthritis according to DAS28 and activity of ankylosing spondylitis based on BASDAY as well as improved physical function of joints and spine in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, based on BASFI and Quality of Life Questionnaire, patients were less fatigued and showed higher workability. Golimumab was well tolerated in all patients. No one among patients stopped receiving drug because of its side effects, there was no increase in serious infections, tuberculosis cases, and oncological diseases. Golimumab is recommended for patients with RA and AS in case of inefficiency and intolerance to conventional treatment with disease-modifying and anti-rheumatic drugs.

Keywords: Tumor necrosis factor, golimumab, rheumatoid arthritis.