

РОЛЬ КЛАДРИБИНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В исследовании принимали участие пациенты с ревматоидным артритом ($n = 31$), имеющие неполный ответ на терапию метотрексатом в дозе 10–12,5 мг/неделю при продолжительности приема препарата не менее трех месяцев. В качестве кладрибина использовали отечественный цитостатический препарат «Лейкладин» производства РУП «Белмедпрепараты», который назначали в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней на фоне прежней дозы метотрексата. Наблюдение за пациентами проводили в течение 6 месяцев. Установлено, что комбинированное назначение метотрексата и кладрибина является эффективным у каждого второго пациента с ревматоидным артритом и характеризуется удовлетворительной переносимостью. Случаев злокачественных новообразований зафиксировано не было.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кладрибин, метотрексат.

□ Оригинальные научные публикации

O. P. Sirosh

THE FUNCTION OF KLADRIBINE IN A COMBINED IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Patients with rheumatoid arthritis (n = 31) who received methotrexate in the dose of 10 to 12.5 mg per week for at least three months and had a suspended reaction to this therapy participated in the research. For seven days, in addition to the methotrexate therapy, the patients were intravenously administered 0.075 mg/kg/day of the generic drug, Leucladini, synthesized by the Belarusian producer BELMEDPREPARATY. Overall, the patients have been observed for six months. It was proven that the combined cladribine and methotrexate therapy is effective for every other patient with rheumatoid arthritis. The level of tolerance was satisfactory. Incidents of malignant neoplasms were not observed.

Key words: *rheumatoid arthritis, cladribine, methotrexate.*

В настоящее время терапия традиционными синтетическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (тсБМАРП) по-прежнему остается основой лечения ревматоидного артрита (РА). Препараты данной группы назначают в виде монотерапии и комбинированной терапии с использованием во втором случае трех основных схем: step-up-терапии, step-down-терапии и параллельной терапии [3]. В 2013 году были опубликованы новые Европейские рекомендации по лечению РА, в которых признано целесообразным комбинированное применение тсБМАРП, начиная с дебюта болезни, что кардинальным образом отличает их от рекомендаций 2010 года.

Один из выводов Европейской антиревматической лиги (EULAR) гласит, что пациенту, не достигшему цели лечения при применении метотрексата (МТ) и имеющему факторы неблагоприятного прогноза РА, необходим переход на комбинированную терапию тсБМАРП или на терапию биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (бБМАРП) [9]. Это заключение было сделано экспертами на основании последних клинических исследований, в которых комбинированная step-up-терапия тсБМАРП, обязательным компонентом которой являлся МТ, была сравнима по эффективности с комбинированной терапией МТ и бБМАРП [7]. Отсюда следует, что данная рекомендация подтверждает обоснованность оптимизации терапии тсБМАРП. По мнению экспертов, эффективность этой стратегии будет способствовать снижению потребности в назначении бБМАРП, что, в свою очередь, может привести к уменьшению количества побочных эффектов и стоимости терапии [9]. Вышеизложенное заключение европейских экспертов явилось основанием для изучения эффективности кладрибина в качестве компонента комбинированной терапии у пациентов с РА.

Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин, 2-CdA) – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, подгруппы пуриновых производных. Он представляет собой антилимфоцитарный препарат, способный вызывать апоптоз и некроз как пролиферирующих, так и покоящихся лимфоцитов [8], что может быть особенно актуально для лечения пациентов с РА.

Цель исследования

Оценить эффективность комбинированного назначения кладрибина и метотрексата и частоту побочных реакций в режиме step-up-терапии у пациентов с ревматоидным артритом.

Материал и методы

Работа проводилась на базе республиканского ревматологического центра. В исследование был включен 31 пациент (26 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст – 44 года), с медианой длительности заболевания 48 месяцев ($Q_1 = 21$; $Q_3 = 96$). Все пациенты имели умеренную или высокую степень активности РА при неполном ответе на терапию МТ в дозе 10–12,5 мг/неделю и продолжительностью приема препарата не менее трех месяцев. Предварительно всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве кладрибина использовали отечественный цитостатический препарат «Лейкладин» производства РУП «Белмед-препараты», который назначали в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней на фоне прежней дозы метотрексата.

Для оценки эффективности терапии анализ клинических и лабораторных показателей проводили у пациентов на момент включения в исследование, через 3 недели, 3 и 6 месяцев от момента окончания введения кладрибина. На +3 день исследования осуществляли дополнительный лабораторный контроль возможных побочных реакций. Клиническое исследование больных включало определение числа болезненных суставов по 28 и 68 суставам (ЧБС28, ЧБС68), числа припухших суставов по 28 и 66 суставам (ЧПС28, ЧПС66). Кроме того, пациенты участвовали в анкетировании по оценке выраженности боли, общей оценке активности заболевания с точки зрения пациента (общей оценки здоровья пациентом), а также определении функционального состояния суставов. Выраженность болевого синдрома в суставах и общую оценку активности болезни с точки зрения пациента определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценку функционального нарушения суставов проводили с помощью опросника оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ), его короткой версии (Short HAQ). По результатам ответов на вопросы анкеты рассчитывали индекс нарушения жизнедеятельности (HAQ Disability Index – HAQ-DI) [1]. Также проводили оценку общей активности болезни с точки зрения врача, используя ВАШ.

Общеклинические исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ), общий анализ мочи и ЭКГ. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) оценивали по методу

Westergren (СОЭ_w). Активность РА определяли по индексу DAS28. Для оценки эффективности лечения использовали критерии ответа EULAR для РА [6] и критерии ответа ACR20 («20% ответчики») [5]. По показаниям проводили консультации узких специалистов (отоларинголога, уролога), выполняли дополнительные инструментальные методы исследования (рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек).

За период наблюдения в связи с неэффективностью терапии и развитием побочной реакции из группы вышло 4 пациента. Изменения в численном составе группы учитывали при анализе исследуемых показателей. В связи с развитием побочной реакции одна пациентка выбыла из исследования после 5 дней введения кладрибина. По этой причине ее показатели не учитывались при оценке эффективности терапии.

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 10,0, сравнивая данные за период наблюдения с исходными значениями в группе. Учитывая, что значительная часть изучаемых параметров не подчинялась закону нормального распределения или была представлена величинами, измеряемыми по порядковой шкале, большая часть данных в результатах исследования представлена в виде медианы (Me) и межквартильных интервалов: 25 и 75 (Q₁ – Q₃). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ динамики ЧБС28 и ЧБС68 выявил статистически значимо меньшие значения данных показателей через 3 и 6 месяцев наблюдения (таблица 1).

Изучение динамики ЧПС28 и ЧПС66 установило статистически меньшие значения данных показателей на +21, +90 и +180 дни исследования при сравнении с исходными показателями (таблица 2).

Также у пациентов исследуемой группы через 3 и 6 месяцев наблюдения отмечалось достоверное снижение болевого синдрома, измеренного по ВАШ. Кроме того, анализ изменения индекса HAQ-DI установил статистически значимое снижение этого показателя в сроке 6 месяцев. Динамика выраженности боли и индекса HAQ-DI представлены в таблице 3.

Исследование лабораторных показателей активности РА включало изучение СОЭ_w и СРБ. Выявлено значимое уменьшение СОЭ_w у пациентов исследуемой группы в сроке 3 и 6 месяцев при сравнении с исходными показателями (таблица 4). Дополнительный анализ динамики СОЭ_w, проведенный после исключения случаев, когда исходно нормальный уровень СОЭ_w сохранялся и на момент контрольного осмотра, также выявил значимое уменьшение показателя в сроке 3 и 6 месяцев (таблица 4). На фоне проводимой терапии одновременно наблюдалось

Таблица 1. Динамика ЧБС28 и ЧБС68 в группе за период исследования

Период наблюдения, день	ЧБС28		ЧБС68	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)
Исходный	10 (6–13)	–	16 (12–23)	–
+21	8 (5–15)	0,381	14 (7–23)	0,143
+90	6 (2–12)	0,013*	10 (4–20)	0,008*
+180	5 (3–9)	0,000*	7 (3–14)	0,000*

Примечание. * статистически значимые различия.

Таблица 2. Динамика ЧПС28 и ЧПС66 в группе за период исследования

Период наблюдения, день	ЧПС28		ЧПС66	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)
Исходный	3 (1–7)	–	3 (2–8)	–
+21	2 (0–3)	0,000*	3 (1–4)	0,002*
+90	1 (0–3)	0,003*	1 (0–3)	0,006*
+180	1 (0–2)	0,000*	1 (0–2)	0,000*

Примечание. * статистически значимые различия.

Таблица 3. Динамика боли по ВАШ и индекса HAQ-DI

Период наблюдения, день	Показатель боли (ВАШ, мм)		HAQ-DI	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)
Исходный	5,1 (3,8–6,6)	–	1,0 (0,5–1,4)	–
+21	5,5 (3,3–6,3)	0,374	0,9 (0,5–1,3)	0,414
+90	3,4 (2,0–5,2)	0,019*	0,8 (0,1–1,1)	0,062
+180	3,1 (2,1–5,2)	0,004*	0,6 (0,3–1,1)	0,001*

Примечание. * статистически значимые различия.

снижение уровня СРБ, но статистически значимых различий по данному признаку достигнуто не было.

Оценка активности РА по индексу DAS28 выявила статистически значимое снижение индекса на +90 и +180 дни наблюдения ($p_{+90} = 0,017$ и $p_{+180} = 0,000$). Анализ доли пациентов с разной степенью активности и ремиссией РА по DAS28 также установил статистически значимые различия в группе за время исследования. В срок 6 месяцев в исследуемой группе значимо уменьшилась доля пациентов с высокой активностью заболевания при сравнении с исходной (таблица 5).

По результатам исследования количество пациентов с умеренным эффектом лечения, определяемым по индексу DAS28, составило 53,3% (16 из 30 пациентов). Из них 4 (13,3%) человека достигли основной цели лечения (1-й степени активности или ремиссии заболевания). Кроме того, на фоне проводимой терапии у трех (10,0%) па-

Таблица 4. Динамика уровня СОЭ_w у пациентов с ревматоидным артритом

Период наблюдения, день	СОЭ _w		СОЭ _w после исключения случаев с исходно нормальными значениями	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)	Me (Q ₁ –Q ₃)	p (сравнение с исходным)
Исходный	31 (20–60)	–	42 (36–61)	–
+21	34,5 (18–58)	0,199	49,5 (34,5–75,5)	0,372
+90	28 (12,5–40)	0,019*	35 (29–49)	0,014*
+180	23 (12–32)	0,002*	29,5 (23–36,5)	0,008*

Примечание. * статистически значимые различия.

Таблица 5. Распределение пациентов с разной степенью активности и ремиссией РА по DAS28

Период наблюдения, день	Число пациентов в группе (n)	% (число) лиц с ремиссией РА	% (число) лиц с 1-й степенью РА	% (число) лиц со 2-й степенью РА	% (число) лиц с 3-й степенью РА
Исходный	30	0,0 (0)	0,0 (0)	50,0 (15)	50,0 (15)
+21	30	0,0 (0)	3,3 (1)	56,7 (17)	40,0 (12)
+90	29	3,4 (1)	6,9 (2)	65,5 (19)	24,1 (7)
+180	27	7,4 (2)	7,4 (2)	70,4 (19)	14,8 (4)*

Примечание. * статистически значимые различия относительно исходного значения в группе ($p = 0,006$).

циентов были зарегистрированы критерии ответа ACR20 и 5 (16,7%) человек смогли отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

В тоже время необходимо отметить, что за период наблюдения 3 (9,7%) пациента вышли из исследования в связи с неэффективностью терапии.

Параллельно с оценкой эффективности проводимого лечения осуществляли клинический и лабораторный контроль побочных реакций в течение всего периода наблюдения. Под побочными (нежелательными, неблагоприятными) реакциями понимали любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики [2]. Лабораторный контроль побочных реакций осуществляли по основным показателям общего анализа крови (лейкоциты, нейтрофилы, гемоглобин, тромбоциты), общего анализа мочи (лейкоцитурия, эритроцитурия, протеинурия) и биохимического анализа крови (билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин). За период наблюдения у трех пациентов была зарегистрирована кратковременная лейкопения (лейкоциты $2,58-3,22 \times 10^9/\text{л}$), с развитием на этом фоне нейтропении (нейтрофилы $1,4 \times 10^9/\text{л}$) только у одного человека. Также в исследуемой группе были выявлены случаи развития анемии легкой степени (гемоглобин 96–99 г/л; 4 чел.), гипербилирубинемии (общий билирубин 26 – 33,7 мкмоль/л; 3 чел.), повышения уровня креатинина (креатинин 117–130 мкмоль/л; 3 чел.) и лейкоцитурии, микрогематурии и незначительной протеинурии (6 чел.) по данным общего анализа мочи. Превышения трех верхних границ нормы по уровню трансаминаз (АСТ 97,5–10⁹ ЕД/л; АЛТ 103,9–146 ЕД/л) было зарегистрировано у трех пациенток. У одной из них уровень АСТ достиг 97,5 ЕД/л на +3 день исследования и снизился до трех верхних границ нормы к +21 дню. В связи с этим, данная пациентка продолжила прием МТ в прежней дозе. У двух больных превышения трех верхних границ нормы по уровню трансаминаз было выявлено на +180 день наблюдения и, поэтому дальнейший прием МТ был отменен. Случаев тромбоцитопении (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$) за время наблюдения выявлено не было.

Неблагоприятные клинические реакции зарегистрированы у 5 (16,1%) человек. В группе диагностировано 2 случая инфекций верхних дыхательных путей, 1 случай герпетической инфекции, 1 случай инфекции мочевых путей и 1 случай обострения хронического пиелонефрита, в связи с развитием которого пациентка вышла из исследования после 5 дней введения кладрибина. Данные побочные реакции были купированы стандартной антибактериальной и противовирусной терапией. За период наблюдения в исследуемой группе не зафиксировано случаев злокачественных новообразований.

Таким образом, у пациентов с РА, имеющих неполный ответ на терапию МТ в дозе 10–12,5 мг/неделю, включение в состав комбинированной иммуносупрессивной терапии кладрибина в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней оказывает дополнительное положительное влияние на параметры активности заболевания. Данная терапия позволила достичь умеренного эффекта лечения, определяемого по индексу DAS28, у каждого второго «неответчика» на монотерапию метотрексатом и достичь основной цели лечения РА (1-й степени активности или ремиссии заболевания) у 13,3% пациентов.

Эффективность комбинированного назначения кладрибина и метотрексата в режиме step-up-терапии может быть связана с одновременным воздействием данной терапии на несколько звеньев патогенеза РА. Механизм действия еженедельных доз метотрексата направлен на увеличение скорости апоптоза Т-лимфоцитов [10], а кладрибин, обладая высокой селективностью к В-лимфоцитам периферической крови, индуцирует апоптоз данных клеток [4]. Следовательно, кладрибин и метотрексат, имея разные точки приложения, могут проявлять синергические эффекты в отношении подавления активности РА при их комбинированном назначении.

По нашему мнению, учитывая эффективность и удовлетворительную переносимость двух препаратов, комбинированное применение метотрексата и кладрибина в режиме step-up-терапии может применяться у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих неполный ответ на монотерапию метотрексатом.

Выводы

1. Комбинированное назначение метотрексата и кладрибина (метотрексат в дозе 10–12,5 мг/неделю и кладрибин в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней) является эффективным у каждого второго пациента с ревматоидным артритом, не ответившего на монотерапию метотрексатом.

2. Комбинированное применение метотрексата и кладрибина в режиме step-up-терапии характеризуется удовлетворительной переносимостью. За период наблюдения в исследуемой группе не было зафиксировано случаев злокачественных новообразований.

Литература

- Амирджанова, В. Н. Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных / В. Н. Амирджанова // Терапевтический архив. – 2007. – № 5. – С. 15–20.
- Воронина, Н. В. Побочные эффекты лекарственных средств и методы их выявления / Н. В. Воронина, А. А. Упницкий // Лечебное дело. – 2007. – № 1. – С. 3–11.

3. *Ревматология: национальное руководство* / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 322.

4. *Сирош, О. П.* Влияние кладрибина как компонента комбинированной терапии с метотрексатом на популяционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош, Н. Ф. Сорока // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сборник научных трудов выпуск II. – Минск: БГМУ, 2012. – С. 156–158.

5. *Felson, D.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis / D. Felson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 727–735.

6. *Fransen, J.* The disease activity score and the EULAR response criteria / J. Fransen, P. van Riel // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 23 (Suppl. 39). – P. S93–S99.

Оригинальные научные публикации

7. *James, R.* Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure / R. James [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 307–318.

8. *Robak, T.* Recent clinical trials of cladribine in hematological malignancies and autoimmune disorders / T. Robak, A. Wierzbowska, E. Robak // *Rev. Recent Clin. Trials.* – 2006. – Vol. 1. – P. 15–34.

9. *Smolen, J.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 492–509.

10. *Wessels, J.* Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis / J. Wessels, T. Huizinga, H. Guchelaar // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 249–255.

Поступила 1.07.2015 г.