

ГОЛИМУМАБ В КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Шушарин А.Г.¹, Половинка М.П.²

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, e-mail: shurin54@yandex.ru;*

²*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru*

Цель работы – изучить эффективность и безопасность применения голимумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом в активной фазе, которым по данным МРТ был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости и проводились курсы внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом. В пилотном клиническом исследовании приняли участие 14 пациентов в возрасте от 32 до 49 лет с псориатическим артритом, активным псориазом и ранними стадиями асептического некроза головки бедренной кости. Оценку эффективности лечения псориатического артрита проводили в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR), оценку распространенности псориаза – в соответствии с индексом PASI75. Оценка результатов терапии голимумабом проводилась на 12, 24 и 48-й неделе. На 12-й неделе ACR20 был достигнут у 64% пациентов, ACR50 и ACR70 – у 29 и 7% пациентов соответственно. На 24-й неделе ответ по критериям ACR20/50/70 наблюдался соответственно у 86, 71 и 57%, через 48 недель положительная динамика сохранилась у 93, 86 и 79% соответственно. К 12-й неделе PASI75 достигли 14% пациентов. У 7 больных (50%) к 48-й неделе по МРТ отмечены асептический некроз в стадии восстановления и снижение степени асептического некроза головки бедренной кости. Наш опыт продемонстрировал у всех пациентов клиническую эффективность терапии голимумабом. У большинства (85,7%) больных с псориазом и псориатическим артритом значительная положительная динамика достигнута уже через 24 недели от начала терапии. Показано, что лечение голимумабом совместимо с курсами внутрисуставных инъекций лекарственной смеси перфторана и димексида; положительная динамика выражается в ингибировании деструктивных изменений костной ткани и снятии отека костного мозга.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, голимумаб, асептический некроз головки бедренной кости, внутрисуставные инъекции под контролем УЗИ, перфторан, димексид.

GOLIMUMAB IN INTEGRATED METHODS OF TREATING ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Shusharin A.G.¹, Polovinka M.P.²

¹*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS, Novosibirsk, e-mail: shurin54@yandex.ru;*

²*Novosibirsk State University, Novosibirsk, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru;*

Aim of the study – to investigate the efficacy and safety of golimumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the active phase, which was diagnosed by MRI aseptic necrosis of the femoral head and held courses with intra-articular injections of perftoran and dimexide. In a pilot clinical study, adult patients (n = 14) aged 32-49 with psoriatic arthritis, active psoriasis and early stages of aseptic necrosis of the femoral head took part. Evaluation of the effectiveness of treatment of psoriatic arthritis was performed in accordance with the criteria of the American College of Rheumatology (ACR), assessment of the prevalence of psoriasis in patients was carried out in accordance with the PASI75. Evaluation of the results of golimumab therapy was performed at 12, 24 and 48 weeks. At week 12, ACR20 was achieved in 64% of patients, ACR50 and ACR70 in 29 and 7% of patients, respectively. At week 24, the response to the ACR20/50/70 criteria was observed in 86, 71 and 57%, respectively, after 48 weeks the positive dynamics remained 93, 86 and 79%, respectively. The number of patients who reached the PASI75 at the 12th week was 14%. In 7 patients (50%), aseptic necrosis in the stage of recovery, and a decrease in the degree of ANFH, were observed on week 48 with MRI. Our experience has demonstrated in all patients the clinical effectiveness of golimumab therapy. In the majority (85.7%) patients with psoriasis and psoriatic arthritis, a significant positive dynamics was achieved already 24 weeks after the start of therapy. It has been shown that treatment with golimumab is compatible with the courses of intraarticular injections of a drug mixture of perftoran and dimexide; positive dynamics is expressed in the inhibition of destructive changes in bone tissue and removal of edema of the bone marrow.

Keywords: psoriatic arthritis, psoriasis, golimumab, aseptic necrosis of the femoral head, intra-articular injections under ultrasound control, perftoran, dimexide.

Псориаз - хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся чаще всего эритематозными чешуйчатыми бляшками, генетически обусловленное и опосредованное иммунной системой, поражающее кожу и/или ногтевые пластинки, затрагивающее в среднем от 2 до 3% европеоидной расы. Распространенность псориаза во всем мире изучена недостаточно, количественные оценки варьируют в зависимости от демографических характеристик в группах исследований: более высокие значения получены в группах, включающих только взрослых пациентов, по сравнению с теми, которые охватывают все возрастные группы. Так, распространенность псориаза среди детей варьирует от 0% (Тайвань) до 2,1% (Италия), а у взрослых - от 0,91% (США) до 8,5% (Норвегия) [1]. Эти данные свидетельствуют о том, что проявление псориаза варьирует в зависимости от возраста и географического региона; чаще заболевание поражает население в странах, более отдаленных от экватора.

Псориатический артрит (ПсА) - наиболее тяжелое инвалидизирующее проявление псориаза, которое, по разным источникам, поражает от 6 до 42% больных с этой патологией [2]. Суставные проявления характеризуются прежде всего систематическим воспалением, рецидивирующим синовитом, приводящим к эрозивным процессам в суставном хряще и костной ткани. Деструктивные процессы в суставах начинаются на ранних стадиях ПсА, как следствие активного воспалительного процесса, и приводят к рентгенологически фиксируемым повреждениям суставов практически у 47% пациентов с ПсА, в среднем через 2 года от постановки диагноза ПсА, и инвалидности [3]. ПсА поражает в первую очередь периферические суставы, позвоночник и энтезы в сочетании с кожными проявлениями псориаза. Проявления ПсА могут варьировать от легких до очень тяжелых. В нашей практике отмечен ряд случаев больных с диагнозом ПсА, у которых по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдался асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК). Таким пациентам на фоне базовой терапии ПсА метотрексатом или лефлуномидом было проведено лечение АНГБК по авторской методике [4] с применением внутрисуставных инъекций смеси перфторана с димексидом.

В патогенезе псориаза и ПсА существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [5]. Экспрессия провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, включая прежде всего фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), а также интерлейкин-2, интерферон- γ и интерлейкин-10, при ПсА выше, чем при ревматоидном артрите. Показано, что ФНО- α принимает непосредственное участие в развитии псориаза кожи, вызывая активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения чешуйчатым лишаем. При ПсА ФНО- α повышает активность артрита, энтезита, дактилита, псориаза, а также способствует

рентгенологическому прогрессированию деструктивных изменений в суставах и приводит к ухудшению функционального состояния больных.

На современном этапе развития медицины реестр препаратов для лечения псориаза и ПсА – базисных противовоспалительных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, внутрисуставных глюкокортикоидов – дополнился эффективными генно-инженерными биологическими препаратами, так называемыми препаратами антицитокиновой терапии. Перспективным направлением в лечении больных с псориазом и ПсА является использование нового ингибитора ФНО- α – голимумаба [6], разрешенного к применению в России с 2012 года. Голимумаб (симпони[®]) является человеческим моноклональным антителом, которое предотвращает связывание ФНО- α с его рецепторами, тем самым ингибируя активность цитокина. Особенности голимумаба являются его высокая аффинность к ФНО- α , что позволяет назначать препарат 1 раз в месяц. В российской медицинской литературе практически отсутствуют данные о применении голимумаба для лечения ПсА, в работе [7] описан один клинический случай удачного применения голимумаба при псориазе и ПсА.

Цель работы – изучить эффективность и безопасность применения голимумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом в активной фазе, которым по данным МРТ был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости и проводились курсы внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом.

Материалы и методы. В пилотном клиническом исследовании приняли участие 14 пациентов в возрасте от 32 до 49 лет (9 мужчин и 5 женщин) с ПсА, у которых было по крайней мере 3 опухших и 3 болезненных сустава, а также диагностированы активный псориаз и ранние стадии АНГБК. Псориаз у всех больных диагностирован с детства или юношеского периода, ПсА – в среднем через 8,2 года от начала заболевания псориазом, у 3 пациентов наблюдался псориаз ногтей наряду с псориатическим поражением кожи. Все пациенты до включения в исследование получали в качестве базового препарата метотрексат. Пациенты принимали метотрексат по традиционной схеме [3] в течение нескольких лет без достижения стойкой ремиссии как по псориазу, так и по ПсА; при сильных суставных болях периодически принимали различные нестероидные противовоспалительные препараты.

Никто из пациентов ранее не проходил терапию генно-инженерными биологическими препаратами. К моменту перехода на терапию голимумабом у всех обследованных наблюдалось клиническое ухудшение по кожному и суставному синдрому. Больные получали подкожные инъекции голимумаба (симпони[®], Baxter Pharmaceutical Solutions, США) каждые 4 недели. Голимумаб вводили в фиксированной дозе 50 мг подкожно с

использованием специально разработанной шприц-ручки/аутоинжектора SmartJect.

Оценку эффективности лечения ПсА проводили в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Обозначения «ACR20», «ACR50» и «ACR70» подразумевают уменьшение числа болезненных суставов и числа припухших суставов на 20, 50 и 70% соответственно, а также снижение на соответствующий уровень по крайней мере 3 из 5 признаков [5]: суставной боли (по субъективной оценке пациента по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)); активности заболевания (по мнению пациента по ВАШ); активности заболевания (по мнению врача по ВАШ); HAQ-DI (опросник оценки здоровья и индекса инвалидизации); величины острофазовых показателей (по лабораторным тестам – скорости оседания эритроцитов и/или уровня С-реактивного белка). Оценку распространенности псориаза у пациентов проводили в соответствии с индексом PASI75 [5].

Диагноз АНГБК был выставлен всем пациентам по данным МРТ в среднем через 4,5 года от начала ПсА. Диагноз отек костного мозга и АНГБК (I и II стадии) устанавливали в соответствии с критериями ARCO (Association Research Circulation Osseous) [8]. Лечение АНГБК проводили курсами внутрисуставных инъекций смеси перфторана с димексидом, как описано в работе [4], под контролем УЗИ из двух позиций.

1-я позиция. Препарат вводили в полость сустава с латерального доступа, при положении пациента лежа на боку. При этом нижняя конечность пациента максимально согнута в коленном и тазобедренном суставах и прижата к животу. Направление иглы в глубину определяли по УЗИ навигации под углом 45° к продольной оси сканирования. Препарат подводили под свободный край поперечной связки вертлужной впадины и далее – под вертлужную губу. Это позволяло из бокового положения осуществить равномерное распределение препарата по поверхности между латеральным краем безымянной кости и латеральным краем головки бедренной кости.

2-я позиция. Препарат вводили в полость сустава с медиального доступа, при положении пациента лежа на спине через паховую область; направление иглы спереди назад, по УЗИ навигации под углом 30° к продольной оси сканирования. Препарат подводили к заднему краю хрящевой поверхности полулунной впадины и расположенной под ней части хрящевой поверхности бедренной кости.

Препараты вводили в полость тазобедренного сустава по 4-5 мл 3-5 раз в неделю в течение 1-2 месяцев. Доступ для внутрисуставного введения определяли индивидуально с учетом данных рентгеновских снимков и МРТ пациента, как можно ближе к очагу некроза. Перед введением голимумаба и после инъекции делали перерыв на 2-3 дня в курсе внутрисуставных инъекций. Большая часть пациентов получали по два курса

внутрисуставных инъекций в год. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. На 12-й неделе (после третьей инъекции) у всех пациентов, получавших голимумаб, наблюдали положительную динамику без каких-либо отрицательных побочных явлений. ACR20 был достигнут у 64% пациентов, ACR50 и ACR70 - у 29 и 7% больных соответственно. На 24-й неделе (после 6-й инъекции) ответ в соответствии с критериями ACR20/50/70 составил соответственно 86, 71 и 57%. К концу 48-й недели положительная динамика сохранилась – 93, 86 и 79% соответственно. Следует отметить, что значительное снижение болевого синдрома практически все пациенты начали отмечать уже после второй инъекции симпони®.

Количество больных, достигших на 12-й неделе 75%-ного улучшения симптомов псориаза (PASI75), составило 14% (2 человека). Эти результаты у данных пациентов коррелировали со значениями ACR, таким образом, наиболее успешно динамика процесса развивалась у 2 мужчин 32 и 35 лет; у этих же больных лечебный эффект, соответствующий уровню PASI90, был достигнут на 24-й неделе и сохранялся в течение года. На 24-й неделе PASI75 и выше наблюдали у 79% пациентов, что позволяет сделать вывод об эффективности проводимой терапии у 93% обследованных. К 48-й неделе все пациенты прошли по 2 курса внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом. На контрольных МР-томограммах у всех пациентов отмечено отсутствие отека костного мозга и прогресса деструктивных изменений костной ткани. У 7 человек (50%) на 48-й неделе по МРТ отмечен асептический некроз в стадии восстановления и снижение степени АНГБК.

На фоне лечения голимумабом наблюдалось уменьшение числа болезненных и припухших суставов, более чем на 70% на 24-й неделе. Нами отмечена высокая эффективность этого нового ингибитора ФНО- α по критериям ACR и PASI, что позволяет рекомендовать его больным с полиартикулярной формой ПсА и разными формами и типами псориаза. Переносимость голимумаба была оценена нами как хорошая, ни один из пациентов не отметил каких-либо побочных эффектов и ухудшения состояния при переходе от метотрексата к голимумабу в течение года наблюдений.

Псориаз и ПсА являются распространенными патологическими состояниями, которые отрицательно влияют на качество жизни и связаны с серьезными сопутствующими заболеваниями. Эти патологии действуют на пациентов как физически, так и психологически, при этом больные сообщают о снижении физической и умственной активности, сравнимой с тем, что наблюдается при таких заболеваниях, как рак, артрит, сердечные патологии и депрессия, неудобство в повседневной жизни и повышение тяжести

течения сопутствующих заболеваний [9]. Ранняя диагностика и адекватные схемы терапевтических назначений могут предотвратить развитие тяжелых форм псориаза и ПсА; они необходимы для практикующих врачей [5]. В 2012 г. были опубликованы рекомендации EULAR (European League Against Rheumatism), в которых при выборе генно-инженерного биологического препарата в схемах лечения активного псориаза и ПсА при переходе от базовой терапии к препаратам этой группы рекомендуются именно ингибиторы ФНО- α [10], их введение значительно замедляет развитие эрозивно-деструктивных повреждений в суставах. В настоящее время в Российской Федерации для лечения псориаза и ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб (ремикейд[®]), адалимумаб (хумира[®]), этанерцепт (энбрел[®]) и голимумаб (симпони[®]) [3]. Ремикейд[®] вводится внутривенно капельно из расчета 5 мг/кг веса пациента по схеме: первое введение, через 2 недели – второе, через 4 недели – третье, далее – каждые 6-8 недель. Инфузии проводят под контролем врача или обученного медицинского персонала в стационаре. Другие ингибиторы ФНО- α вводятся подкожно: хумира[®] по 40 мг 1 раз в 2 недели; энбрел[®] по 50 мг 1 раз в неделю или по 25 мг 2 раза в неделю; симпони[®] по 50 мг 1 раз в 28 дней. Препараты с подкожным введением рассчитаны на самостоятельное введение пациентом. Следует отметить, что в медицинской литературе отсутствуют сведения об исследованиях, в которых одновременно в группах сравнения применяют разные ингибиторы ФНО- α , а потому сложно сравнивать относительную эффективность действия препаратов.

Оценка безопасности и эффективности голимумаба при псориазе и ПсА была проведена только в одном крупном пятилетнем исследовании GO-REVEAL [11], в котором, наряду с преимуществами препарата, показано долгосрочное сохранение достигнутого положительного эффекта терапии. Голимумаб ингибировал развитие структурных костных повреждений (рентгеновская диагностика на первом году проводилась на 24-й и 52-й неделе), при этом достигнутые в течение года суставные и кожные улучшения сохранились на 104-й неделе наблюдений. В настоящее время, по мнению авторов работы [11], голимумаб (как правило, в виде монотерапии) является препаратом лучшего выбора для лечения умеренного и активного псориаза и ПсА у взрослых с отсутствием эффекта или непереносимостью других лекарственных средств, в том числе и препаратов базовой терапии, и генно-инженерных биологических препаратов. Однако следует все-таки отметить, что голимумаб – это наименее изученный в клинических исследованиях генно-инженерный биологический препарат для терапии псориаза и ПсА.

В России данных о проведении таких исследований нет; так, в работе [7] описан один удачный клинический случай лечения псориаза и ПсА у пациента с длительностью патологии более 20 лет. Терапию проводили по комплексной схеме с использованием

симпони® (50 мг) вместе с методжектом (15 мг в неделю). Авторы отмечают значительную положительную динамику уже после 6-й инъекции голимумаба (через 24 недели от начала терапии), которая выразалась в исчезновении скованности в суставах, повышении физической активности пациента, снижении активности кожного процесса (уменьшение инфильтрации, гиперемии и шелушения). Пациент отметил снижение болевого синдрома уже после первой инъекции голимумаба, на фотографиях пациента через 6 месяцев от начала терапии зафиксировано значительное уменьшение площадей очагов псориатических поражений кожи и уменьшение их окраски от ярко-красного до бледно-розового. Эти наблюдения совпадают с таковыми у большинства пациентов и в нашем исследовании.

Нами также отмечается прекрасный результат совместного применения голимумаба и внутрисуставных инъекций смеси перфторана с димексидом у пациентов с псориазом, ПсА и АНГБК. В сроки наблюдения 1 год достигнутые показатели оценки активности ПсА и псориаза, ACR20/50/75 и PASI75, гораздо выше, чем в работе [11], что, вероятно, может быть объяснено синергетическим эффектом совместного применения голимумаба и смеси перфторана с димексидом. Без отрицательных побочных эффектов в течение года у всех 14 пациентов остановлено прогрессирование деструктивного процесса в тазобедренном суставе, у 7 (50%) пациентов по МРТ отмечен асептический некроз в стадии восстановления.

Заключение. Наш опыт, хотя и был предварительным, продемонстрировал у всех пациентов клиническую эффективность терапии голимумабом. Использование симпони® в дозе 50 мг, вводимого подкожно один раз в четыре недели, продемонстрировало положительную динамику как кожного, так и суставного синдромов у большинства (85,7%) пациентов с псориазом и ПсА уже через 12 недель от начала терапии. Более того, показано, что лечение голимумабом совместимо с курсами внутрисуставных инъекций лекарственной смеси перфторана с димексидом в тазобедренный сустав у пациентов с ранними стадиями асептического некроза; положительная динамика выражается в ингибировании деструктивных изменений костной ткани и снятии отека костного мозга.

Список литературы

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. and on behalf of the Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // Journal of Investigative Dermatology. – 2013. – vol. 133, no. 2. – P. 377-385.
2. Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2005. – vol. 64, Suppl. 2. – ii14-ii17.

3. Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита / Г.Г. Тарадин и др. // Современная ревматология. – 2015. - № 4. – С. 83-91.
4. Шушарин А.Г., Половинка М.П., Морозов В.В. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости: патент РФ № 2487736. 2013. Бюл. № 20.
5. Шостак Р.А., Клименко А.А., Бабадаева Р.М. Псориатический артрит: новые подходы к лечению // Клиницист. – 2008. - № 2. - С. 39-45.
6. Hussar D.A. New drugs: Golimumab, besifloxacin hydrochloride, and artemether / lumefantrine // Journal of the American Pharmaceutical Association. – 2009. – vol. 49, no. 4. – P. 570-573.
7. Стешенко И.Г., Калягин А.Н. Возможности терапии распространенного псориаза кожи и псориатического артрита с использованием блокатора ФНО- α (голимумаба) // Современные проблемы ревматологии. - 2014. – Т. 6. - № 6. – С. 57-61.
8. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification // ARCO News. – 1992. – vol. 4. – P. 41-46.
9. McDonough E., Ayearst R., Eder L. et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors // Journal of Rheumatology. – 2014. – vol. 41, no. 5. – P. 887-896.
10. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2012. vol. 71, no. 1. – P. 4-12.
11. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – vol. 73, no. 9. – P. 1689-1694.