

Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²141400, Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

Обсуждается проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом (РА). В связи с риском возникновения неблагоприятных реакций, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, гепатотоксичности, гематологических нарушений, ухудшения функции почек, инфекций, кровотечений, обусловленных применением БПВП и ГИБП, необходимы рекомендации, касающиеся перечня тестов для лабораторного контроля в период использования такой терапии и частоты их выполнения у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лабораторный мониторинг; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2018;12(3):120–123.

The problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in patients with rheumatoid arthritis

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

The paper discusses the problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents (BAs) in patients with rheumatoid arthritis (RA). Due to the risk of adverse reactions, in particular to that of cardiovascular diseases, hepatotoxicity, hematological disorders, deterioration of renal function, infections, and bleeding caused by the use of DMARDs and BAs, recommendations are needed to have a list of tests for laboratory monitoring during this therapy and the frequency of their implementation in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; laboratory monitoring; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents.

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev; murawyu@mail.ru

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. The problem of laboratory monitoring in therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):120–123.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-120-123

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [1], что обусловлено развитием сопутствующих, наиболее часто сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2–6]. Давно не секрет, что высокий риск ССЗ у больных РА связан с воспалительным процессом (причина быстрого развития атеросклероза) [7], распространенностью традиционных факторов риска (артериальная ги-

пертензия, дислипидемия и курение) [8, 9] и зависит от проводимого лечения основного заболевания. Предварительная номенклатура применяемых при РА базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих достичь целевых уровней лечения, представлена в таблице [1].

В связи с риском возникновения неблагоприятных реакций (НР), в частности ССЗ, гепатотоксичности, гематологических нарушений, ухудшения функции почек, инфекций, кровотечений, обусловленных применением БПВП и ГИБП, необходимы рекомендации, касающиеся перечня

Ф А Р М А К О Л О Г И Ч Е С К И Й Н А Д З О Р

Предварительная номенклатура БПВП и ГИБП, используемых для лечения РА

БПВП				
стандартные	синтетические	таргетные	биологические (ГИБП)	
			оригинальные	
			биоаналоги	
МТ ЛЕФ СУЛЬФ ГХ Другие		ТОФА	Ингибиторы ФНО α : ИНФ АДА ГЛМ ЦЗП ЭТЦ С другим механизмом действия: РТМ АБЦ ТЦЗ	ГИБП: фламмэгис ацеллбия

Примечание. МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГХ – гидроксихлорохин; ТОФА – тофицитиниб; ФНО α – фактор некроза опухоли α ; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалимумаб; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; ЭТЦ – этанерцепт; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб.

тестов для лабораторного контроля в период использования такой терапии и частоты их выполнения у больных РА. В настоящее время в этом перечне отсутствуют показатели липидов сыворотки крови, хотя у больных РА по сравнению с общей популяцией на 50–60% повышен риск сердечно-сосудистой смертности [2] и EULAR рекомендует у всех пациентов с этим заболеванием оценивать индивидуальный риск ССЗ [8], дополнив применяемые тесты лабораторного контроля определением уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и отношения уровней ОХ : ЛПВП. При этом следует учитывать, что оценку риска ССЗ и последующее лечение затрудняет «липидный парадокс», проявляющийся во взаимосвязи выраженного воспаления с уменьшением уровня липидов, правда, далеко не у всех больных [10, 11].

Нельзя забывать и о патологии почек, которая наблюдается у 8–15% больных РА и может нарастать в результате проводимого лечения, наличия амилоидоза или васкулита [12, 13]. Однако сегодня практически отсутствуют специфические рекомендации по частоте мониторинга функции почек у больных РА, но имеются указания на необходимость ежегодной оценки уровня креатинина независимо от осуществляемого лечения. [12]. Амилоидоз – одно из наиболее тяжелых осложнений РА, которое наблюдается у 5–19% больных [14]. Благодаря применению новых методов лечения РА его частота снижается [15]. Тем не менее, учитывая, что наличие протеинурии часто является признаком развития амилоидоза, определение этого показателя у больных, длительно страдающих РА и/или резистентных к проводимому лечению, нужно признать целесообразным [16].

Повреждение печени нехарактерно для РА, однако длительное применение БПВП (обычно МТ или ЛЕФ) вызывает нарушение ее функции. Поэтому рекомендуется контроль уровня таких ферментов печени, как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), учитывая режим назначения БПВП.

Больные РА также склонны к развитию серьезных инфекций, которые возникают у них почти в два раза чаще по сравнению с общей популяцией [17], что может быть связано с нейтропенией, в большинстве случаев обусловленной использованием БПВП и ГИБП [18], хотя наблюдались случаи выраженной нейтропении, не сопровождавшейся инфекцией [19]. Тем не менее, поскольку риск развития ин-

фекции зависит от выраженности нейтропении, во время лечения РА необходим контроль абсолютного числа нейтрофилов. Тромбоцитопения также не является распространенным проявлением РА и может быть обусловлена проводимой терапией [20].

В широко применяемых в настоящее время рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР), а также Американской коллегии ревматологов (ACR), Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Британской ассоциации ревматологов (BSR) по лабораторному мониторингу терапии синтетическими стандартными БПВП (МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ) не содержится информации об определении уровня сывороточных липидов, но указано на необходимость проведения исходно, а затем каждые 2–4 нед в первые 3 мес, каждые 8–12 нед в следующие 3–6 мес и далее каждые 12 нед только общего анализа крови, исследования уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина крови [1] либо тех же показателей исходно и затем каждые 2 нед до получения стабильной дозы в течение 6 нед, ежемесячно в следующие 3 мес, затем каждые 12 нед [21–25].

Эти скрининговые исследования обоснованны, однако доказательств пользы лабораторного мониторинга для предупреждения НР явно недостаточно. Кроме того, предшествующий опыт лечения вызывает у больных вопросы о частоте лабораторного контроля при продолжительном использовании лекарственных средств. Так, если в течение 2 лет применения МТ регулярно (каждые 2–3 мес) контролировались лабораторные показатели, нужно ли с такой же частотой осуществлять их контроль в дальнейшем? Если нет, то как часто это нужно делать? Получить ответ на этот вопрос для больных РА чрезвычайно важно. Помимо минимизации венопункций, у них возникает стремление к сокращению временных и особенно материальных затрат (в настоящее время анализы нередко осуществляются на платной основе) и выполнению анализов крови не чаще 1–2 раз в год. Необходимы стандартизованный перечень лабораторных тестов и частота их проведения в период терапии БПВП и/или ГИБП у больных РА. Пока лабораторный контроль при терапии ГИБП (ИНФ, ГЛМ, РТМ), применяемыми в комбинации с МТ, проводится так же, как при лечении МТ. Однако отсутствует информация о лабораторном мониторинге при терапии АДА, ЭТЦ, ЦЗП, АБЦ и анакинрой, а также ГИБП (ИНФ, ГЛМ при изолированном использовании, без МТ) и биоаналогами. Специально лабораторный контроль

описан для терапии ТЦЗ и ТОФА: после начала лечения уровень липидов сыворотки крови исследуют через 4–8 нед, затем каждые 6 мес; общий анализ крови, уровень АЛТ и АСТ – через 4–8 нед [26].

Таким образом, проблемой лабораторного мониторинга при терапии БПВП и ГИБП у больных РА является отсутствие в «Российских клинических рекомендациях. Ревматология» [1] следующей информации:

- лабораторный контроль уровня сывороточных липидов на фоне применения БПВП и/или ГИБП;
- лабораторный контроль при терапии ГИБП;
- частота мониторинга при длительном использовании БПВП.

Кроме того, нет доказательств предупреждающего влияния длительного и частого лабораторного мониторинга на НР при терапии БПВП и ГИБП.

В связи с этим предлагается включить в следующее издание рекомендаций специальные разделы:

- лабораторный контроль уровня сывороточных липидов на фоне применения БПВП: исходно и ежегодно определение уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП и отношения

уровней ОХ : ЛПВП у всех больных РА для решения вопроса о необходимости коррекции выявленных нарушений (диета, статины);

- лабораторный мониторинг при терапии ГИБП: АДА, ЭТЦ, ЦЗП, АБЦ и анакинрой, а также ИНФ, ГЛМ, применяемыми изолированно (без МТ), и биоаналогами исходно, а затем каждые 2–4 нед в первые 3 мес, каждые 8–12 нед в следующие 3–6 мес, затем каждые 12 нед исследование общего анализа крови, уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина крови, а также исходно и ежегодно уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП и отношения уровней ОХ : ЛПВП у всех больных РА для решения вопроса о необходимости коррекции нарушений (диета, статины);

- частота лабораторного мониторинга при длительном использовании БПВП: при назначении постоянных доз БПВП и/или ГИБП более 1 года: каждые 24 нед исследование общего анализа крови, уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина крови, а также ежегодное определение уровня ОХ, ЛПВП, ЛПНП и отношения уровней ОХ : ЛПВП у всех больных РА для решения вопроса о необходимости коррекции нарушений (диета, статины).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1690-7. doi: 10.1002/art.24092.
3. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):885-906.
4. Ursum J, Nielsen MM, Twisk JW, et al. Increased risk for chronic comorbid disorders in patients with inflammatory arthritis: a population based study. *BMC Fam Pract*. 2013 Dec 23;14:199. doi: 10.1186/1471-2296-14-199.
5. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005. Epub 2012 Mar 27.
6. Liao KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Feb;27(2):136-140. doi: 10.1016/j.tcm.2016.07.006. Epub 2016 Aug 3.
7. Choy E, Ganesalingam K, Semb AG, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2143-54. doi: 10.1093/rheumatology/keu224. Epub 2014 Jun 6.
8. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696. Epub 2009 Sep 22.
9. Ferraz-Amaro I, Winchester R, Gregersen PK, et al. Coronary Artery Calcification and Rheumatoid Arthritis: Lack of Relationship to Risk Alleles for Coronary Artery Disease in the General Population. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):529-541. doi: 10.1002/art.39862.
10. Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Nov;10(11):691-6. doi: 10.1038/nrrheum.2014.121. Epub 2014 Aug 5.
11. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):460-9. doi: 10.1136/ard.2008.101964.
12. Couderc M, Tatar Z, Pereira B, et al. Prevalence of Renal Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Cross-Sectional Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5):638-44. doi: 10.1002/acr.22713.
13. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):350-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem370. Epub 2008 Jan 31.
14. Bourke BE, Woodrow DF, Scott JT. Proteinuria in rheumatoid arthritis--drug-induced or amyloid? *Ann Rheum Dis*. 1981 Jun;40(3):240-4.
15. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):122-3.
16. Niederstadt C, Happ T, Tatsis E, et al. Glomerular and tubular proteinuria as markers of nephropathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jan;38(1):28-33.
17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2287-93.
18. Lazaro E, Morel J. Management of neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 Jul;82(4):235-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.01.005. Epub 2015 Mar 26.
19. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687. Epub 2013 Mar 1.
20. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:153-8. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.153.
21. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6.

22. Smolen JS, Landew OR, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
23. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):762-84. doi: 10.1002/art.23721.
24. Ledingham J, Gullick N, Irving K, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):865-868. doi: 10.1093/rheumatology/kew479.
25. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):924-5. Epub 2006 Aug 28.
26. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241. Epub 2017 Oct 31.

Поступила 7.06.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.