
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Державне підприємство “Український науково-
дослідний інститут морської медицини”**

**Державний департамент морського і річного транспорту
України**

**Професійна спілка робітників морського транспорту
України**

Фонд морської медицини

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук (Бюлетень ВАК України від
9 червня 1997р. №4)

Зареєстрований в Міністерстві інформації України
Свідоцтво серія КВ № 2830

№ 2 (29)
(квітень - червень)

Одеса 2005

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **А.О. Лобенко**

В.Г.Руденко(заступник головного редактора), Н.А. Мацегора (відповідальний секретар) О.Г. Андрієвський, О.К. Асмолов, Є. П. Белобров, В.Ю. Волянський, В.О.Васильєв, О.І.Верба, Ю.І.Гульченко, Б.С.Запорожченко, О.М.Ігнат'єв, В.О.Лісобеї, Т.П.Опаріна..

РЕДАКЦІЙНА РАДА

П.В.Волошин (Харків), М.І. Голубятников (Львівський), Є.М.Горбань (Київ), С.О.Гуляр (Київ), В.М.Запорожан (Одеса), М.Ф.Ізмеров (Москва), Н.К. Казимирко (Луганськ), М.О.Корж (Харків), Н.Н.Корпан (Австрія, Відень), В.Й.Кресюн (Одеса), Ю.І.Кундієв (Київ), М.В.Курик (Київ), І.І.Кутько (Харків), М.В.Лобода (Київ), В.В.Поворознюк (Київ), М.Д.Тронько (Київ), М.І.Хвисяк (Харків), Чайковський Ю.Б. (Київ), О.О.Шалімов (Київ), О.А.Шандра (Одеса).

Адреса редакції

65110, ДП “УкрНДІ морської медицини”
м. Одеса, вул. Маловського, 8
Телефон/факс : (0482) 721-62-23

Редактор Н.І. Єфременко

Здано до набору р.. Підписано до друку р.. Формат 70×108/16
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам №

ISSN 0049-6804

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство “Український науково-дослідний інститут морської медицини” , 1999
©Державний департамент морського і річкового транспорту України, 1999
©Професійна спілка робітників морського транспорту України, 1999
©Фонд морської медицини, 1999

УДК 616.72-002.77-08

В.В. Бугерук, Я.М. Гончаренко
**НОВІТНІ МОЖЛИВОСТІ МОДИФІКУЮЧОЇ ХВОРОБУ
АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛЕФЛУНОМІДУ ТА
БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ**

Одеський державний медичний університет

Метою лікування хворих на реактивний артрит (РА) є зменшення болю та припинення запалення, захист суглобових структур, збереження функції суглобів, контроль системних проявів захворювання. Припинити чи сповільнити прогресуюче ушкодження суглобів здатні лише модифікуючі хворобу антиревматичні препарати (МХАРП). Сучасна терапевтична парадигма передбачає раннє, протягом перших 3-х місяців призначення МХАРП, тривале продовження лікування, використання послідовно чи в комбінації багатьох базисних препаратів з урахуванням їх ефективності, швидкості розвитку резистентності та вираженості небажаних ефектів. Чим ширший спектр доступних для вирішення цієї проблеми ліків, тим більше можливостей для поліпшення прогнозу хворих на РА [1, 2].

Мета даного огляду: проаналізувати дані літератури про можливість застосування деяких МХАРП у лікуванні РА.

В останнє 10-річчя арсенал МХАРП поповнився за рахунок препарату з імунодепресивною дією лефлуноміду та антицитокінових біологічних агентів. Новий базисний препарат лефлуномід (N(4-трифлюорометилфеніл)-5-метилзоксазол-4-карбоксамід) є інгібітором синтезу піримідину. Лефлуномід вибірково впливає на дегідрооротат дегідрогеназу, яка необхідна для синтезу піримідинів *de novo*. Пригнічення синтезу піримідину заторможує проліферацію клону активованих Т-лімфоцитів в стадії G1, заторможує експресію рецепторів до інтерлейкіну-2 та пов'язаних з клітинним циклом антигенів ядра Ki 67 та PCNA [3]. Загалом це забезпечує антипроліферативний, імуносупресивний та протизапальний ефекти.

Ефективність та безпека лефлуноміду встановлена при проведенні трьох рандомізованих, подвійних сліпих досліджень III фази (US 301, MN 301, MN 302). US 301 - це подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване клінічне дослідження, яке було проведено в 42 центрах США та Канади. Група із 182 пацієнтів отримувала лефлуномід в насичуючій дозі 100 мг на добу протягом 3-х днів, потім підтримуючу дозу 20 мг на добу. Друга група з 182 пацієнтів приймала метотрексат в дозі 7,5 мг на тиждень з наступним титруванням до 15 мг на тиждень, збільшуючи дозу щотижнево на 2,5 мг після 7-го тижня. Когорта другого року включала пацієнтів, які продовжували лікування протягом ще 12 місяців (лефлуномід - 98 пацієнтів, метотрексат - 101, плацебо - 36). При повторному аналізі дослідження пацієнтів розподілили на дві групи: з раннім РА (тривалістю до 2-х років) та пізнім РА (довше 2-х років). Виявилось, що лікування лефлуномідом однаково ефективно як при ранніх, так і при пізніх стадіях захворювання [4]. Порівняння отриманих при лікуванні лефлуномідом даних з результатами метааналізу ефективності інших базисних препаратів свідчить про суттєві переваги нового засобу. Так, традиційні МХАРП при тривалості РА менше одного року ефективні у 52 % хворих, потім ефективність лікування зменшується; а при тривалості хвороби більше 10 років ефективні всього у 35 % хворих. Ефективність лефлуноміду практично не змінюється: у хворих з тривалістю РА до 1 року і більше 10 років - в 60 % і 52 % випадків відповідно.

Дослідження MN 301 проводилось як рандомізоване, подвійне сліпе з використанням паралельних груп протягом 6 місяців в 36 центрах Європи, Австралії,

Нової Зеландії та Південної Африки. При рандомізації в групі лефлуноміду опинилися 133 пацієнти, які отримували препарат за стандартною схемою. Пацієнти другої групи отримували сульфасалазин в дозі 0,5 г на добу, доза щотижнево титрувалась до 2 г на добу на 4-му тижні і підтримувалась на цьому рівні. По закінченні даного дослідження лікування було продовжено в розширеній подвійній сліпій фазі протягом 12-ти та 24-х місяців (303/305), при цьому плацебо замінили на сульфасалазин. Також в Європі проведені 12-ти та 24-місячні розширені фази випробування лефлуноміду порівняно з метотрексатом (дослідження MN 302/304). Загальний аналіз цих досліджень демонструє високу ефективність лефлуноміду. Порівняно з метотрексатом та сульфасалазином клінічна дія розвивалась в більш ранні строки [5, 6]. Через 4 тижні терапії покращення мали 30,8% хворих, що приймали лефлуномід, 18,9% хворих групи сульфасалазину та 18% хворих, яких лікували метотрексатом. Протягом цього періоду кількість хворих, які відповіли на терапію метотрексатом і сульфасалазином, суттєво не відрізнялась від групи плацебо-контролю, а при прийомі лефлуноміду вона була достовірно вищою (в 1,9-3,5 рази порівняно з плацебо). Порівняно з визнаними еталонними препаратами [6] лефлуномід демонструє подібну клінічну ефективність через 6 і 12 місяців. В більш пізні строки (через 2 роки) лефлуномід виявився навіть більш ефективним: кількість хворих, що відповіли на лікування, складало 79% (US 301) і 82% (MN 301/303/305), що достовірно вище порівняно і з метотрексатом - 67% і з сульфасалазином - 60% [7]. Із збільшенням тривалості лікування ефективність лефлуноміду підвищувалась (від 55% через 6 місяців до 82% через 24 місяців) на відміну від сульфасалазину, лікувальний ефект якого був стабільним.

Результати всіх клінічних досліджень свідчать про прийнятну безпеку лефлуноміду [5,8,9]. Найбільш частими ускладненнями при лікуванні лефлуномідом були діарея, тимчасова алопеція, нудота та висипання. Дебют артеріальної гіпертензії на фоні застосування лефлуноміду, метотрексату і сульфасалазину реєструвались з однаковою частотою - відповідно 2,1 %, 1,6 % і 2 % випадків [8, 9]. Лікування лефлуномідом не супроводжувалось гематологічними, легеневими та нирковими ускладненнями, не збільшувалась частота інфекцій. Основним небажаним ефектом при застосуванні лефлуноміду є збільшення активності печінкових ферментів у 5% хворих та більш, ніж у 50% хворих, що отримують і лефлуномід і метотрексат.

Таким чином, лефлуномід викликає більш ранній терапевтичний ефект, при тривалому прийомі переважає метотрексат і сульфасалазин, не викликає цитотоксичної дії, ефективний при ранній та пізній формах захворювання незалежно від віку та статі, забезпечує надійний контроль над перебігом захворювання.

Одним з найбільш яскравих досягнень фармакотерапії РА є розробка принципово нової групи антицитокінових препаратів. Ключовим прозапальним цитокіном в патогенезі РА вважають ФНП- α – одну з трьох форм фактора некрозу пухлин, яка синтезується переважно макрофагами та Т-лімфоцитами [10]. Біологічні ефекти ФНП- α зумовлюють не лише деструкцію хряща, втрату кісткової маси та ушкодження періартикулярних тканин, але й системні прояви РА. Розроблені засоби, які впливають безпосередньо на ФНП- α і на розчинні ФНП-рецептори. Інфліксимаб, який зареєстровано в Україні, – це химерні IgG 1 моноклональні антитіла, що на 75% складаються з білка людини та на 25% з мишачого протеїну [10]. Препарат отримують генно-інженерною технологією з лінії рекомбінантних клітин тривалим пасажем та перфузією. Антитіла інфліксимабу з високою афінністю, авідністю та специфічністю зв'язують розчинений і мембран-асоційований ФНП- α , викликають лізис ФНП- α продукуючих клітин. Також на фоні використання інфліксимабу знижується концентрація ІЛ-6, ІЛ-1 та інших медіаторів запалення, зменшується рівень молекул адгезії ICAM-1, E-селектину, які відображають активацію судинного ендотелію, модулюється апоптоз синовіальних клітин, що стримує прогресію паннусу. Виявлена можливість інфліксимабу коректувати відхилення функції генів $V\beta$ 8 та $V\beta$ 7, 20 Т-клітинних рецепторів, а саме їх аномальне функціонування

асоціюється із схильністю до РА [11]. Була обрана схема комбінованого з інфліксімабом застосування низьких доз метотрексату з його імуносупресивним ефектом, що зменшує утворення антитіл до мишачого фрагменту [10].

Клінічна ефективність лікування інфліксімабом оцінена у хворих РА в 3-х відкритих і 4 плацебо контрольованих, рандомізованих, подвійних сліпих дослідженнях. Дослідження PROMPT (Profiling Remicade Onset with MTX in a Prospective Trial) проведено у 547 хворих активним РА, яким на фоні прийому метотрексату 7,5 мг на тиждень призначався інфліксімаб 3 мг/кг на 0, 2, 6 і 14 тижнях. Покращення клінічної симптоматики на 35-50% наступало вже протягом перших 48 годин [12]. Пілотне дослідження ефективності використання 10 мг/кг інфліксімабу в стандартні строки проводилось у хворих з раннім РА тривалістю менше 12 місяців [13]. У 80% пацієнтів отримана клінічна ремісія з покращенням не менше ніж на 50% за критеріями Американського коледжу ревматології (ACR 50). Магніторезонансна томографія і денситометрія у цих хворих показала зменшення загального синовіального індексу та збереження стабільної мінеральної щільності протягом 48 тижнів спостереження. Зменшилась концентрація маркерів розпаду хряща, таких як COMP (олігомерні білки матрикса хряща) [14].

Найбільш повномасштабні результати отримані в багатоцентровому дослідженні III фази ATTRACT (Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) [15]. Дизайн ATTRACT включав спостереження за 428 пацієнтами, в яких на фоні терапії метотрексатом зберігалась активність РА. Виявилось, що комбінована терапія метотрексатом та інфліксімабом (як в дозі 3 мг/кг, так і 10 мг/кг) добре переносилась та давала стійке зменшення вираженості клінічної симптоматики РА, яке було достовірно більшим, ніж покращення на фоні монотерапії метотрексатом (клінічна відповідь ACR 51,8% порівняно з 17,0%; $p < 0,001$). Ефект комбінованої терапії спостерігався уже через 2 тижні. Використання інфліксімабу сповільнювало рентгенологічне прогресування процесу. Через 54 тижні у пацієнтів, що отримували комбінацію інфліксімабу та метотрексату, концентрація С-реактивного протеїну різко знизилась, досягнувши нормальних значень нижче 1 мг/дл. Дослідження продовжили до 102 тижнів. Хворих розподілили на групи в залежності від отриманої в інфузії дози інфліксімабу 3 чи 10 мг/кг чи плацебо через 4 або 8 тижнів [16]. Продовжувався прийом метотрексату в середній дозі 15 мг на тиждень. Протягом 2-х років комбіноване лікування добре переносилось і давало стійкий клінічний ефект і фактичну затримку рентгенологічного прогресування ерозивного артриту та ураження хряща. Найбільш ефективним був режим призначення 10 мг/кг інфліксімабу через 8 тижнів (48,3% хворих, що зберегли не менш 20% поліпшення за критеріями ACR). Мінімальна кількість пацієнтів з одним та більше небажаним ефектом спостерігалась при схемі 3 мг/кг через 8 тижнів (23,3%). Відсутність ефекту від лікування у частини хворих може бути пов'язано з початково низьким рівнем ФНП-а в сировині та з переважаанням інших патогенетичних механізмів [13].

В результаті проведених досліджень оптимальною тактикою призначення інфліксімаба вважається застосування 3 мг/кг в крапельній внутрішньовенній інфузії протягом 2 годин; введення повторюють через 2 і 6 тижнів, далі в тій же дозі кожні 8 тижнів. Збільшення інтервалу між введеннями до 15 і більше тижнів може викликати реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Проведена оцінка 340 інфузій інфліксімаба 31 пацієнту [17]. Всі реакції вперше проявлялись при проведенні перших 4 інфузій. У більшості хворих виникло підвищення температури до 37,2 - 38,2° С, яке зникало самостійно. У 15% хворих спостерігалась гіпотензія. Інші небажані явища включали інфекції дихальних шляхів, нудоту, головний біль, макуло-папульозні висипання, загальну слабкість.

ФНП-а регулює клітинну імунну відповідь, яка забезпечує стійкість до внутрішньоклітинних збудників і захищає організм людини від вірусів та паразитів. При використанні інфліксімаба пригнічується ендогенний ФНП-а, що порушує нормальну імунну реакцію і підвищує схильність до інфекцій. Тому протитопоказом

до призначення ФНП-блокуючої терапії вважають гострі та хронічні інфекції, в першу чергу - туберкульоз, ВІЛ, вірусні гепатити [9]. В клінічних дослідженнях у 32% хворих, які отримували інфліксимаб, розвинулись інфекційні ускладнення, порівняно з 22% пацієнтів, які отримували плацебо.

Активно використовується переважно в Сполучених Штатах Америки інший анти-ФНП- α препарат – етанерцепт. Це генноінженерний білок, який отримують сполученням ФНП- α рецепторів з Fc-фрагментом молекули IgG1, після чого він діє як екзогенний розчинний ФНП-рецептор, зв'язує та інактивує молекули ФНП- α [18]. Етанерцепт призначається в підшкірних ін'єкціях по 25 мг 2 рази на тиждень в комбінації з метотрексатом в тих випадках, коли хворий на РА з середньою та високою активністю резистентний до одного чи більше МХАРП. Комбінована терапія етанерцептом і метотрексатом дозволяє отримати ACR 20 відповідь через 4-8 тижнів від початку лікування [19]. Застосування етанерцепту протягом 3-х років забезпечувало досягнення ACR 20 у 76% хворих, достовірним було сповільнення рентгенологічної прогресії суглобового ураження; 50% хворих протягом 1 року зменшили чи припинили прийом глюкокортикоїдів [20]. Фармакоеконімічний аналіз лікування хворих на РА, резистентних до метотрексату [21] показав, що етанерцепт в комбінації з метотрексатом більш ефективний для досягнення ACR 20, чим монотерапія етанерцептом, циклоспорином в комбінації з метотрексатом чи політерапія гідроксіхлорохіном, сульфасалазином та метотрексатом. Недоліком такої схеми є її висока вартість. Інтраартикулярне введення етанерцепта по ефективності може бути альтернативою внутрішньосуглобовому введенню глюкокортикоїдів [22]. 8 мг – достатня доза для мілких та середніх суглобів, для великих суглобів дозу необхідно збільшувати.

Вивчається новий повністю людський генноінженерний анти-ФНП моноклональний препарат – адаліумаб (D2E7). За результатами його використання у 53 хворих протягом 2,5 років поєднання 1 мг/кг адаліумаба підшкірно 2 рази на тиждень з метотрексатом дозволило досягнути ACR 20 у 59%, ACR 50 - у 30% хворих [23].

Консенсус по призначенню та продовженню терапії РА препаратами, які блокують ФНП [24] був прийнятий в 2000 році у Відні за участю 100 ревматологів та біологів з 25 країн світу без участі та впливу зацікавлених фармацевтичних компаній. Консенсус вважає, що ФНП-блокуючі препарати можуть бути використані у хворих, які неадекватно відповідають на один чи більше МХАРП, включаючи метотрексат. Лікування призначається пацієнтам з високою активністю РА (комбінація 5 і більше припухлих та болючих суглобів з підвищенням гострофазових показників). Схвалення регулюючих інстанцій відносно використання ФНП-блокуючих препаратів нині є для інфліксимаба та етанерцепта.

До клінічного застосування дозволений також рекомбінантний розчинний антагоніст ІЛ-1 Anakinra [1, 25]. Пригнічення функціональної активності ІЛ-1 зменшує синтез фібробластоподібними синовіоцитами ензимів, які руйнують хрящ, зберігає нормальну продукцію компонентів синовіального матриксу. Використання препарату можливо в якості монотерапії чи в комбінації з іншими базисними препаратами крім біологічних інгібіторів ФНП- α . Показана також можливість рекомбінантних людських антитіл до рецептора ІЛ-6 блокувати зв'язування ІЛ-6 з його рецепторами [26]. Одна ін'єкція в дозі 5мг/кг поліпшує симптоми при РА, пригнічує продукцію гострофазових реактантів. Перспективним є вивчення антитіл проти маркера CD4 - Clenoliximab (IDEC-151). На даному етапі препарат проходить фазу 1/2 клінічних іспитів у хворих на РА. У 339 хворих РА в II В фазі багатоцентрового дослідження вивчається препарат CTLA4Ig, який зв'язується з CD-80 та CD-86 рецепторами на антигенпрезентуючих клітинах та попереджує T-клітинну проліферацію та продукцію цитокінів [27]. Розроблені принципово нові рекомбінантні протеїни, які вміщують молекули з доменами двох різних рецепторів для одного цитокіну. Такий препарат може зв'язувати цитокіни з дуже високою афінністю та блокувати їх прозапальний ефект. У 107 хворих на РА досліджувалась

ефективність такої “пастки” ІЛ-1 при 6-ти тижневому застосуванні препарату від 50 до 800 мкг/кг. Доза 800 мкг/кг виявилась максимально ефективною для досягнення АСР 20. Антитіла до препарату протягом 9 тижнів контролю не з’являлись [28]. Таким чином, використання лефлуноміду та моноклональних антитіл до цитокінів та поверхневих антигенів лейкоцитів розширює спектр базисних в терапії РА препаратів, дозволяє отримати ремісію та поліпшити прогноз навіть у резистентних до традиційних МХАРП пацієнтів. Дослідження продовжуються, що допоможе оптимізувати режими дозування, виявити прийнятні інтервали інтермітуючого призначення антицитокінових агентів, визначити предиктори розвитку терапевтичного чи токсичного ефектів, прослідкувати кореляцію між сповільненням рентгенологічного прогресування і тривалим клінічним ефектом. Розробляються для широкого практичного вжитку найбільш корисні валідизовані критерії оцінки та документації контролю якості базисної терапії хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лефлуномід, фактор некрозу пухлин, антицитокінова терапія.

Література.

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update // *Arthritis Rheum.* - N 46: - P. 328-346.
2. Goldbach - Mansky R, Lipsky P. E. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis // *Annu Rev Med.* – 2003. - N 54. - P. 197.
3. Hewitson P. J. Leflunomide and rheumatoid arthritis: A systematic review of effectiveness, safety and cost implications // *J Clin Pharm Ther.* – 2000. - N 25 .- P. 295.
4. Moreland L. W., Fleischmann R. M. Efficacy of leflunomide vs placebo in early and late rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1998. - N 41.- S. 155 (Abstract).
5. Strand V. L.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate // *Arch Intern Med.* – 1999. – N 159.- P. 2542.
6. Schiff M. N., Strand V., Oed C., Loew-Friedrich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis // *Drugs Today.* - 2000. – N 36. - P. 383 -394.
7. Cohen S., Weaver A., Schiff M. et al. Two-year treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with leflunomide compared with placebo or methotrexate // *Arthritis Rheum.* - 1999. - 42 (Suppl). - Abstract
8. Emery P. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2000. - N 39. - P. 655
9. Smolen J. S. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double blind, randomized multicentre trial // *Lancet.* - 1999. - Vol. 353. - P. 259.
10. Moreland L. W. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatoid arthritis // *J Rheumatology.* - 1999. - 26 (Suppl 57). – P. 7 - 15.
11. Aty E. M., Varello M. A., Zaki M., Sachdeva R. M., Schumacher H. R. Influence of infliximab on synovial fluid cellularity and TCR V β gene bias in rheumatoid arthritis // American College of Rheumatology 64th National Meeting, Association of Rheumatology Health: Professionals 35th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, 28 Oct – 2 Nov. 2000.- Philadelphia, 2000.- P. 48.
12. Shergy W., Isern R., Cooley D., Harshbarger J., Huffstatter J. Infliximab (Remicade[®]) ameliorates clinical signs and symptoms of rheumatoid arthritis withing 48 hours: results of the PROMPT study // *Ibid.*- P. 74.
13. Conaghan P. G., Quinn M., O’Connor P., Wakefield R. et al. Can high-dose infliximab achieve remission in early rheumatoid arthritis? // 18th Annual General

- Meeting of the British Society for Rheumatology in Conjunction with the Scandinavian Society for Rheumatology and the British Health Professionals in Rheumatology: Spring Meeting, Edinburgh, Scotland, 25-27 Apr 2001.- Edinburgh, 2001. – P. 48.
14. Den Broeder A. A., Joosten L. A., Saxne T., Fenner H., van Riel P. L., Van de Putte L. B., Nijmegen P. B. Effect of long-term anti-TNF monotherapy in radiologic course and on markers of cartilage breakdown and endothelial activation in RA // . American College of Rheumatology 64th National Meeting/Association of Rheumatology Health Professionals 35th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 28 Oct – 2 Nov 2000.- P. 68.
 15. Lipsky P. E., Desiree M. F. M., van der Heijde, St. Clair W., Furst D. E., Breedveld F. C. Infliximab and metxotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 343. - P. 1549-1602.
 16. Lipsky P. E., van de Heijde, St. Clair W., Smolen J., Furst D. E., Kaldeg J., Weisman M., Breedveld F. C. 102-week clinical and radiological results from the ATTRACT trial: a two year, randomised controlled, phase 3 trial of infliximab (Remicade®) in patients with active RA despite MTX therapy // . American College of Rheumatology 64th National Meeting/Association of Rheumatology Health Professionals 35th Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 28 Oct – 2 Nov 2000.- P. 56.
 17. Buch M. H., Jarrett S., Bingham S., Marzo-Ortega H., Fairclough A. Incidence of adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab. 18th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology in Conjunction with the Scandinavian Society for Rheumatology and the British Health Professionals in Rheumatology Spring Meeting, Edinburgh, Scotland, 25-27 Apr 2001.- Edinburgh. 2001. - P. 62 - 63.
 18. Weinblatt M. F., Kremer J. M., Bankhurst A. D. A trial of etanercept, a recombinant tumour necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // N Engl J Med. – 1999. - Vol. 340. – P. 253 - 259.
 19. Wernick R., Campbell S. M. Update in rheumatology // Ann Intern Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 125 - 133.
 20. Bathon J. M., Genovese M. C., Martin R. W. Etanercept (enbrel®) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA trial): observations at 3 years. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12-15 June 2002, Stockholm // Ann. Rheum. Dis. - 2002 – Vol. 61(Suppl. 1).- P. 54 - 55.
 21. Choi H. K., Seeger G. D., Kuntz K. M. A cost effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. – P. 2316 - 2327.
 22. Bliddal H., Qvistgaard E., Terslev L. Injection of etanercept into arthritis joints. II: Dose response and efficacy. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12-15 June 2002, Stockholm // Ann. Rheum. Dis. – 2002.- Vol. 61(Suppl. 1). – P. 38.
 23. Rau R., Herborn G., Wassenberg S. 2,5-year treatment results // Ibid.- P. 55.
 24. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R., Combe B. Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in RA // Ann Rheum Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 504 - 505.
 25. Cohen S. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate // Arthritis Rheum. - 2002. – Vol. 46. – P. 614.
 26. Choy E. N., Isenberg D. A., Garrood T. The effect of an antiinterleukin-6 (IL-6) receptor monoclonal antibody, MRA, in rheumatoid arthritis (RA). Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002, 12-15 June 2002, Stockholm // Ann. Rheum. Dis. – 2002.- Vol. 61(Suppl. 1). – P. 54.

27. Becker J. P., Kremer J., Westhovens R., Leon M., Nuamah I. A phase IIB, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of CTLA4Ig administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis // *Ibid.* – P. 54.
28. Guler H. P., Caldwell G. R., Fleischman R. M. Weekly treatment with IL-trap is well tolerated and improves ACR criteria in patients with active rheumatoid arthritis // *Ibid.* – P. 60.

Summary.

V.V. Bugeruk, Y.M. Gontcharenko

THE NEWEST POSSIBILITIES OF DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS THERAPY WITH LEFLUNOMIDE AND BIOLOGIC AGENTS THERAPY

Modern data about possibilities and perspectives of tumor necrosis factor blocking agents and leflunomide used for the disease-modifying treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA) is presented. It has been revealed that the immunosuppressive drug leflunomide is effective in the treatment of RA and exerts therapeutic effects similar to those of the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) therapy. Clinical trials have shown that parenteral administration of TNF neutralizing agents is remarkably effective at controlling signs and symptoms of RA in patients who have failed DMARD therapy, as well as in naïve patients.

УДК 616.72-002.77-10

В. Г. Руденко

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: АКЦЕНТ НА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Одесский государственный медицинский университет.

Сердечно - сосудистая патология вносит основной вклад в тот высокий уровень заболеваемости и смертности населения, который характерен в настоящее время для Украины. Удельный вес кардиоваскулярной патологии, как причины смерти, постоянно растет, и составил 61,6% по данным [2]. Болезни системы кровообращения имеют место у 43% взрослого населения, при этом зарегистрированы у 41,8% трудоспособного контингента. Показатель заболеваемости острым инфарктом миокарда (ИМ) составлял в 1999г. – 109,3 на 100 тыс. населения, в 2002г. 113,6 на 100 тыс. населения (Н. В. Коваленко и соавт., 2003).

Это диссонирует с положением в большинстве высокоразвитых стран, где уровень заболеваемости и смертности от болезни системы кровообращения постоянно снижается. Во многом это связано с разработкой современных медицинских технологий, внедрением в повседневную врачебную практику новых данных, полученных в результате многочисленных и многолетних клинических исследований. Таких исследований, выполненных строго в соответствии с принципами «доказательной медицины» (т.е. многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных) в области кардиологии за последние 20 лет выполнено более двух тысяч [1, 7].

На основании этих исследований дана оценка влияния различных препаратов, установлены наиболее эффективные средства и методы лечения ИБС. Сравнение консервативных подходов и оперативных вмешательств на коронарных сосудах позволило шире применять интервенционистские методики при ИБС [1,5]. В результате существенно расширились или изменились наши представления об ИБС, атеросклерозе, атеротромбозе, остром коронарном синдроме и инфарктах миокарда и одновременно – о возможностях воздействия на эти процессы [5, 8].