

Актемра — новое слово в лечении ревматоидного артрита

Наиболее распространенной патологией среди тяжелых аутоиммунных заболеваний является ревматоидный артрит (РА). Это заболевание характеризуется прогрессирующим симметричным эрозивно-деструктивным поражением периферических суставов и внесуставными проявлениями, ежегодная заболеваемость составляет около 0,02%. К сожалению, РА поражает людей в работоспособном возрасте – в 40-50 лет. Очень часто, несмотря на проводимое лечение, РА приводит к ранней инвалидности и потере трудоспособности. С появлением иммунобиологических препаратов возникла возможность воздействовать непосредственно на механизмы развития РА. Использование ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) было сопряжено с возникновением некоторых нежелательных эффектов – увеличением риска развития онкологических заболеваний, патологии легких, туберкулеза.

Главной задачей в области лечения ревматических заболеваний стало создание нового иммунобиологического препарата, который бы обладал выраженным терапевтическим эффектом, возможностью обеспечивать длительную ремиссию и минимальной частотой побочных реакций.

17 апреля 2010 г. генеральный директор компании Roche Ukraine Ала Чобану представила новый иммунобиологический препарат Актемра (тоцилизумаб) для лечения РА, появившийся в 2010 году на украинском фармацевтическом рынке, и кратко сообщила присутствующим о деятельности компании.



— Сегодня компания Roche занимает ведущие позиции в мире среди фармацевтических компаний и производителей диагностического оборудования. Это один из лидеров в разработке и выпуске биотехнологических лекарственных средств

в области онкологии, вирусологии, ревматологии и трансплантологии, который уделяет особое внимание вопросам сочетания эффективности своих препаратов с удобством и безопасностью их использования.

Результативность, честность, ответственность перед каждым пациентом и перед обществом в целом, нестандартные решения — главные ориентиры компании Roche, которые позволяют ее сотрудникам безошибочно находить точки приложения для своих знаний и опыта.

Благодаря инновационной деятельности компании, направленной на создание новых препаратов для эффективной терапии заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми, пациенты с такой патологией, как рак молочной железы и гепатит С, сегодня имеют шансы на долгую и полноценную жизнь. Кроме продления жизни больных, еще одной важной целью компании Roche является повышение ее качества у пациентов, имеющих тяжелые, инвалидизирующие заболевания, излечение которых — вопрос будущего.



Очередная инновационная разработка компании Roche — препарат Актемра для лечения РА — еще один шаг на пути к ее главным целям. Актемра, продукт геной инженерии, используется в качестве биологической терапии РА и может применяться на ранних этапах лечения этого заболевания. Появление этого препарата на отечественном фармацевтическом рынке означает новые возможности для врачей и шанс для пациентов с РА, которые смогут каждый день ощущать радость движения. Такие больные на поздних стадиях заболевания нуждаются в посторонней помощи для выполнения повседневных дел и ухода за собой. Мы никогда не задумываемся, что

привычные для нас действия могут быть для кого-то трудновыполнимыми или даже невозможными. Подчиняясь быстрому темпу жизни в современном мире, мы часто не замечаем людей, которые остаются в стороне от нее только потому, что каждое движение для них превратилось в страдание. Создав Актемру, компания Roche в очередной раз доказала, что ее миссия — это эффективная помощь пациентам с самыми тяжелыми заболеваниями и возвращение их к активной жизни.

Важность этого события в области мировой и отечественной ревматологии отметил директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.



— Сегодня мы являемся участниками, очевидцами важного этапа в современной медицине — внедрения биологической терапии. Постепенное применение биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний приносит свои плоды. Несмотря на медико-социальные трудности, нам уже удалось получить хорошие результаты. На современном этапе ревматологи сталкиваются с проблемами, которые являются камнем преткновения в лечении ревматических заболеваний — отсутствие помощи от государства в закупке биологических препаратов, недостаточная активность как пациентов, так и общественных организаций. Главной задачей ревматологов, особенно с учетом использования биологической терапии, является разработка показаний, диагностических критериев, этапов мониторинга, контроль известных побочных явлений. В настоящий момент проводится разработка национальной программы лечения РА на основе биологической терапии. При оценке эффективности лечения врач-ревматолог должен обращать внимание не

только на общее состояние пациента, отсутствие системных проявлений, нормализацию иммунного ответа, состояние сердечно-сосудистой системы, темпы развития атеросклеротического процесса, но и на уменьшение местных проявлений. Наиболее эффективными в лечении РА на данный момент являются иммунобиологические препараты. Они обладают большей эффективностью в сравнении с базисными препаратами, значительно улучшают качество жизни, прогноз заболевания, способствуют сохранению трудоспособности. Появление препарата Актемра открывает новые перспективы в лечении РА в Украине.

Профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Неонила Михайловна Шуба обратила внимание слушателей на особенности патогенеза и лечения РА.



Распространенность РА составляет около 1% населения земного шара, а затраты на лечение РА для общества можно сопоставить с такими же при ишемической болезни сердца. Через 5 лет от начала заболевания, несмотря на лечение базисными препаратами, 16% пациентов утрачивают трудоспособность, а через 20 лет — 90%, треть из них становятся инвалидами. Прогноз жизни у пациентов с РА такой же неблагоприятный, как при лимфогранулематозе, сахарном диабете 2 типа, поражении коронарных артерий. Одной из причин неблагоприятного прогноза при РА является длительный период между началом заболевания и назначением адекватной терапии.

К сожалению, в лечении РА еще не существует универсального метода. Раннее и интенсивное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и традиционными болезнь-модифицирующими противоревматическими средствами (DMARD — disease-modifying antirheumatic drugs) с краткосрочным назначением глюкокортикоидов уменьшает боль и воспаление. Ингибиторы ФНО α вызывают клинический ответ у 75% пациентов, однако у 50% пациентов не достигается даже 50% улучшение состояния (по критериям Американской коллегии ревматологов, ACR). При проведении В-клеточной терапии только у 27% пациентов достигается 50% улучшение. Селективная модуляция костимулирующей активации эффективна только у 20% больных. В связи с этим очень актуален поиск новых препаратов.

Как известно, в патогенезе развития РА преобладает участие клеточного иммунитета над гуморальным. Изначально как реакция клеточного иммунитета происходит повышенный синтез цитокинов, таких как ФНО α , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, что приводит к активации остеокластов и формированию локального и системного остеопороза, к деструкции хондроцитов, повышенной продукции металлопротеаз, миграции нейтрофилов и в конечном итоге к развитию эрозий кости и хряща. Важным моментом является то, что ИЛ-6 участвует не только в клеточном, но и гуморальном иммунитете, результатом чего является активация В-лимфоцитов, трансформация их в плазматические клетки и повышенный синтез аутоантител, в том числе ревматоидного фактора и антител к цитруллиновому пептиду.

Пути решения проблемы лечения РА могут быть основаны на применении моноклональных антител к ФНО α и ИЛ-1, однако при этом их влияние направлено в основном только на клеточный иммунитет. В то время как ингибирование ИЛ-6 направлено на подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Почему подавление ИЛ-6 является важным в лечении РА? Для ответа на этот вопрос необходимо понимать роль ИЛ-6 в патогенезе РА. Повышенный уровень ИЛ-6 вызывает системные (острофазовый ответ и анемия, связанные с увеличением продукции острофазовых белков и гепсидина) и суставные (деструкция суставов, образование паннуса, хроническое воспаление) эффекты при РА.

Ингибирование ИЛ-6 подавляет воспалительный процесс (реакции острой фазы), развитие эрозивных изменений, системный остеопороз, анемию, слабость и депрессию,

а следовательно, и другие клинические проявления РА. Для этого используются моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6, которые связываются с мембранной и растворимой формой рецепторов ИЛ-6, блокируют связывание ИЛ-6 с его рецептором, и, соответственно, осуществляется рецептор-опосредованный путь передачи сигнала и активации генов. На сегодняшний день таким препаратом является Актемра. Эффективность тоцилизумаба, а именно высокая частота ремиссии (ответ ACR70), хорошо продемонстрирована в клинических исследованиях.

Согласно данным исследования SAMURAI (306 пациентов, длительность наблюдения 52 недели), в котором сравнивалась эффективность монотерапии тоцилизумабом у пациентов с ранним РА и базисных препаратов, частота ремиссии составила 47,8% и 5,5% соответственно (ремиссия по критерию DAS28 была достигнута у 58,6% пациентов). При проведении рентгенологических исследований было отмечено уменьшение количества эрозий, сужения межсуставных щелей.

Как продолжение исследования SAMURAI было проведено испытание STREAM, в котором в течение 5 лет под наблюдением находились 143 пациента с ранним РА. При проведении монотерапии тоцилизумабом (8 мг/кг каждые 4 нед) ответ ACR20 в течение 5 лет сохранялся у 84% пациентов, ответ ACR50 — у 69,1%, ACR70 — у 43,6%. За период исследования тоцилизумаб продемонстрировал стойкую и длительную эффективность и хороший профиль переносимости.

В исследовании SATORI пациентам с активным РА и неадекватным ответом на метотрексат проводилась монотерапия тоцилизумабом и метотрексатом. Ответ ACR70 достигнут у 29,5% и 6,3% соответственно.

Исследование AMBITION (сравнение эффективности тоцилизумаба в режиме монотерапии и монотерапии метотрексатом у пациентов, ранее не леченных метотрексатом или не получавших его ≥ 6 мес до рандомизации и у которых наблюдалась эффективность этого препарата или биологической терапии) продемонстрировало ответ по ACR70 — 28% (тоцилизумаб) против 15% (метотрексат). Ремиссия по критерию DAS28 была достигнута у 33,6% пациентов.

Данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования OPTION (827 пациентов) показали, что при проведении комбинированной терапии тоцилизумабом у пациентов с РА и неадекватным ответом на метотрексат ответ ACR70 достигнут у 22% по сравнению с 2% на плацебо.

В исследовании TOWARD (1216 пациентов с РА и неадекватным ответом на базисные препараты) проводилось сравнение эффективности терапии тоцилизумабом в комбинации с традиционными базисными препаратами и базисной терапии. Результаты показали, что при использовании Актемры и базисного препарата (метотрексат, лефлюномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин, азатиоприн) эффективность лечения ACR70 составила 20,5% при использовании базисного препарата и плацебо — 2,9%.

Данные исследования RADIATE (658 пациентов) показали, что при использовании тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α ответ ACR70 достигнут у 12,4% против 1,3% при терапии метотрексатом.

Также данные проведенных исследований показали, что длительная терапия Актемрой переносилась в большинстве случаев хорошо и препарат обладает профилем безопасности, контролируемым в клинической практике и более предсказуемым по сравнению с другими биопрепаратами.

В обновленном консенсусе о применении биологических препаратов в лечении ревматических болезней (от 9 октября 2009 года), принятом на XI ежегодном рабочем съезде EULAR (The European League Against Rheumatism — Европейская антиревматическая лига), препарат Актемра (тоцилизумаб) был одобрен для применения в комбинации с метотрексатом и/или в виде монотерапии при умеренно выраженном или тяжелом активном РА, лечение которого базисными

противовоспалительными препаратами или блокатором ФНОα было неэффективно. Также тоцилизумаб рекомендован для применения в виде монотерапии у пациентов, ранее не получавших базисные препараты и метотрексат.

Таким образом, тоцилизумаб 8 мг/кг способен значительно замедлить структурное поражение суставов. Ответ по критериям DAS28 и ACR – эффект тоцилизумаба продолжает повышаться с течением времени.

Тоцилизумаб эффективен в случаях недостаточной реакции на метотрексат, другие базисные препараты или на один или несколько ингибиторов ФНОα. Препарат эффективен как монотерапия, по данным клинических исследований эффективность тоцилизумаба превышала эффективность метотрексата. Безопасность тоцилизумаба требует дальнейшего исследования и путем анализа баз данных.

Заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 Кишиневского медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Лилиана Георгиевна Гроппа поделилась личным опытом применения Актемры при лечении РА.



– В настоящее время в диагностике РА используются разные методы, которые помогают выявить эрозии уже на ранних стадиях этого заболевания, такие как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Благодаря проведению клиничко-лабораторных исследований стало возможным определение прогноза заболевания у каждого конкретного пациента. Как факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ранним РА рассматриваются: молодой возраст, женский пол, высокие титры ревматоидного фактора, признаки эрозий в начале заболевания, повышение острофазовых реактантов, высокие показатели активности по DAS28 (Disease Activity Score – шкала активности заболевания), SDAI (Simplified Disease Activity Index – упрощенный индекс активности заболевания), CDAI (Clinical Disease Activity Index – клинический индекс активности заболевания), внесуставные повреждения (синдром Шегрена, поражение легких). Золотым стандартом в лечении РА долгое время считался метотрексат, в настоящее время он используется в комбинации с базисными противовоспалительными и иммунобиологическими препаратами. Использование ингибиторов ФНОα сопряжено с некоторыми трудностями – степень ответа на лечение выше в начале заболевания, редко достигается полная ремиссия, возрастает риск развития онкологических заболеваний, патологии легких, туберкулеза, высокая цена препаратов. Такое положение дел в мировой ревматологии требовало появления нового иммунобиологического препарата. После проведения многих клинических исследований на мировом рынке появился препарат Актемра (тоцилизумаб).

На базе нашей кафедры было проведено исследование эффективности этого препарата. В исследовании принимали участие больные (n=60) в возрасте от 20 до 60 лет, с подтвержденным диагнозом РА, отсутствием клинической эффективности от проводимой базисной терапии. Пациенты были разделены на две группы – первая получала метотрексат (10 мг в неделю) в комбинации с препаратом Актемра (8 мг/кг/мес внутривенно капельно), вторая – метотрексат (10 мг в неделю) и плацебо. Перед началом исследования всем пациентам было проведено комплексное клиническое обследование, в дальнейшем каждый месяц проводился мониторинг состояния больного. Комплексное клиничко-лабораторное исследование включало определение количества припухших и болезненных суставов, функционального суставного индекса Lee, качества жизни по HAQ (Health Assessment Questionnaire), общий анализ крови, общий анализ мочи, маркеры воспаления, биохимический анализ крови, рентгенографию кистей и стоп, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, скрининг на туберкулез, вирусные гепатиты, неврологическое исследование.

Результаты проведенного лечения продемонстрировали явное улучшение клинических

показателей РА, снижение уровня маркеров воспаления, улучшение качества жизни у пациентов первой группы. Уже на начальном этапе лечения у пациентов, принимавших Актемру, отмечалось уменьшение активности заболевания. Частота развития побочных явлений у пациентов первой группы не отличалась от таковой во второй группе.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Галина Александровна Проценко продемонстрировала результаты исследования AMBITION.



– Новые иммунобиологические препараты обеспечивают достижение более высоких показателей эффективности у большего количества больных РА, однако у ряда пациентов не достигается адекватный ответ или отмечается непереносимость новых препаратов. Данные, полученные при исследовании эффективности монотерапии ингибиторами ФНОα и монотерапии метотрексатом, это наглядно демонстрируют (F.C. Breedveld et al., 2006; L. Klareskog et al., 2004).

Для оценки и сравнения эффективности нового иммунобиологического препарата Актемра и метотрексата в 2008 г. было проведено двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование AMBITION (Jones et al.). В испытании принимали участие пациенты (n=572) с РА средней и тяжелой степени тяжести, ранее не принимавшие метотрексат или не получавшие его более 6 мес, у которых не отмечалась неэффективность метотрексата или иммунобиологической терапии. Пациенты, ранее не ответившие на DMARD, были исключены из исследования.

Результаты исследования показали, что тоцилизумаб более эффективен в сравнении с метотрексатом по частоте ответа ACR 20, критерию DAS 28 и обеспечивает быстрое наступление ответа – в течение первых 2 нед от начала лечения. Профиль безопасности Актемры соответствует механизму действия и иммуномодулирующим свойствам подавления ИЛ-6, это дает основание заявить, что Актемра – первый и единственный биологический препарат, который продемонстрировал более высокую клиническую эффективность по сравнению с монотерапией метотрексатом.

Научный сотрудник ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Елена Алексеевна Гармиш отметила важность создания Украинского ревматологического регистра.



– В настоящее время мы все чаще сталкиваемся с проблемой поздней диагностики РА. Данное обстоятельство отражается не только на состоянии больного, но и на качестве лечения и прогнозе заболевания. По данным нашего исследования, в Украине диагноз РА и первичное назначение базисного препарата проводится спустя два года после дебюта заболевания.

При назначении любого препарата, особенно иммунобиологического, возникают вопросы о выборе препарата, времени начала терапии, о его эффективности и вероятности возникновения побочных реакций. В помощь практикующему врачу создаются регистры, которые позволяют обобщить большое количество собственных данных по современной диагностике, выбору препарата, его эффективности, наличию осложнений. Благодаря данным регистра можно создавать рекомендации по критериям назначения и мониторинга групп препаратов, а также аргументировать финансирование национальных программ по лечению ревматических заболеваний.

Если сравнивать данные Украины и стран, в которых уже создан ревматологический регистр, то можно обратить внимание на существенные различия в критериях начала терапии, необходимости предшествующей терапии базисными препаратами, оценке эффективности, необходимости

рентгенологического мониторинга, времени наступления эффекта. Данные различия можно объяснить разницей в системе здравоохранения, социально-бытовых условиях, генетических особенностях, возможностью финансирования терапии и методов обследования. Создание национального регистра позволит не только получать статистические данные и вести мониторинг, но и создавать рекомендации по лечению ревматических заболеваний на основании национальных медико-социально-генетических особенностей и улучшить качество оказания медицинской помощи в стране.

Появление нового препарата Актемра на украинском фармацевтическом рынке вызвало неподдельный интерес среди участников конференции, членов Ассоциации ревматологов Украины и готовность к использованию его в клинической практике. В ходе дискуссии, которая состоялась после конференции, свое мнение о препарате и возможностях создания Национального ревматологического регистра высказали доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Олег Борисович Яременко, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Станиславович Свиницкий, а также главный иммунолог Украины, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Львовского государственного медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Валентина Владимировна Чомяк и другие.

В заключение лонч-конференции была озвучена резолюция рабочей группы Ассоциации ревматологов Украины об эффективности и возможных осложнениях проведения иммунобиологической терапии в лечении РА, об актуальности создания национальной программы лечения ревматологических заболеваний и создания национального ревматологического регистра.

Резолюция

Спільної наради робочої групи Асоціації ревматологів України та групи експертів з питань застосування біологічної терапії в лікуванні ревматичних хвороб з аутоімунними й імунно-комплексними механізмами розвитку (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, ювенільний артрит, системні хвороби сполучних тканин).

Склад групи: В.М. Коваленко, Г.В. Дзяк, Н.М. Шуба, Л.Г. Гроппа (Молдова), С.І. Герасименко, І.Ю. Головач, М.В. Полулях, О.Б. Яременко, А.С. Свиницкий, С.Х. Тер-Вартанян, В.В. Чомяк та ін.

Розглянуті питання:

1. Ефективність та ускладнення препаратів біологічної терапії.
2. Актуальність і необхідність державної програми лікування ревматичних хвороб з аутоімунними й імуннокомплексними механізмами розвитку на основі біологічної терапії.
3. Обговорення та презентація Державного реєстру хворих, які отримують біологічну терапію.

Рекомендації

1. Прийняти до розгляду оновлений консенсус про застосування біологічних препаратів у лікуванні ревматичних хвороб від 9 жовтня 2009 року, підготовлений робочою нарадою ревматологів 23 країн Європи, Північної та Південної Америки, Австралії й Азії.
2. Забезпечити подальшу роботу із затвердження Державної цільової програми хворих на ревматоїдний артрит.
3. Втілювати Реєстр біологічної терапії в систему охорони здоров'я на рівні головних спеціалістів МОЗ України як перший етап.
4. Біологічні агенти ефективні у лікуванні ревматоїдного та інших запальних артритів у випадках швидкопрогресуючого перебігу захворювання з високим і помірним ступенем активності, а також резистентності до стандартної небіологічної хворобо-модифікуючої терапії.
5. Біологічні агенти можуть використовуватися в комбінації з метотрексатом та іншими небіологічними хворобо-модифікуючими препаратами або у монотерапії згідно з інструкцією з медичного застосування.

Підготувала **Анастасія Лазаренко**

37

• АКТЕМРА®
тоцилизумаб

• ПРЕОБРАЖАЕТ ЖИЗНЬ
пациентов с ревматоидным артритом

• Доказанное превосходство над метотрексатом при монотерапии РА³

• Быстрое наступление эффекта³
(ответ по ACR20 в течение 2 недель)

• Высокая безопасность¹⁻⁵
(4200 пациентов в 5 клинических исследованиях)

1. Essey P et al. The RADIANC study. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;27(11):1511-1522.
2. Gervase M, et al. The TOWARD study. Arthritis Rheum. 2008 Oct;50(10):2948-50.
3. Jones G, et al. The AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2009.
4. Jones G et al. The LIFE study 2008 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting. 24-29 October 2008. Atlanta, GA.
5. Smolen JS, et al. OPTIMA study. Lancet 2008; 371: 997-997.

©2009 Hoffmann-La Roche. Все права защищены. 19-214
Тел.: +380 44 2304000
Факс: +380 44 2304001