

Новости конгресса Европейской антивревматической лиги (EULAR) 2012

6-9 июня, г. Берлин, Германия

В Украине и России противоревматические биологические препараты — самые дорогие в Европе

Полина Путрик, студентка Маастрихтского университета (Нидерланды), представила результаты исследования, в котором оценивалось использование биологических препаратов (БП) в лечении ревматоидного артрита (РА).

С помощью электронной почты был проведен опрос одного репрезентативного ревматолога каждой из 46 стран Европы. Оценивалось назначение следующих БП: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб, абатацепт, тоцилизумаб и ритуксимаб.

Исследование показало, что в 10 из 46 стран государство не компенсирует пациентам затраты на биологическую терапию. В большинстве стран (47%) необходимым условием для назначения БП является отсутствие ответа на 2 синтетических болезньюмодифицирующих противоревматических препарата (БМПРП), в 11% стран — отсутствие ответа более чем на 2 БМПРП.

В странах Восточной Европы и бывшего Советского Союза критерии индекса активности РА (DAS28) для назначения БП самые строгие. Доступ к лечению БП больше всего ограничен в странах, находящихся в худшем социально-экономическом положении, и в этих же странах имеют место самые высокие цены на БП. В Украине и России стоимость БП в 4 раза выше, чем в Бельгии и Великобритании.

Препараты, блокирующие TNF, повышают риск реактивации herpes zoster

Французские исследователи установили, что у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, получающих блокаторы фактора некроза опухоли (TNF), риск реактивации опоясывающего герпеса на 75% выше по сравнению с таковым у больных, которые получают терапию традиционными БМПРП.

По словам ведущего автора исследования, профессора Седрика Люка (госпиталь «Лапейрони», г. Монпелле, Франция), эти данные были получены в первом метаанализе, посвященном оценке риска герпесвирусной инфекции на фоне терапии анти-TNF.

Метанализ охватил 5 национальных реестров, содержащих информацию о частоте герпесвирусной инфекции у пациентов, получающих лечение анти-TNF препаратами или традиционными БМПРП: испанский реестр BIOBADASER, Реестр биологических препаратов Британского общества ревматологов (BSRBR), Североамериканский реестр CORONA, Реестр военнослужащих США (US veterans) и немецкий реестр RABBIT.

Объединенные данные включили 124 966 пациенто-лет наблюдения — 74 198 пациенто-лет в группе анти-TNF и 50 768 в группе БМПРП.

Относительный риск (ОР) инфекции herpes zoster на фоне терапии анти-TNF препаратами составил 1,75. Наиболее выраженной эта ассоциация была в реестре BIOBADASER (ОР 2,45), затем следовали реестры CORONA (ОР 2,34), BSRBR (ОР 1,95), RABBIT (ОР 1,82) и US veterans (ОР 1,33).

Частота тяжелого опоясывающего герпеса (поражение нескольких дерматомов

с необходимостью в госпитализации или назначении внутривенной терапии) в двух реестрах — US veterans (4,9%) и RABBIT (20,9%) — не зависела от вида лечения, но в реестре BSRBR была значительно выше в группе анти-TNF (6% по сравнению с 0,02% в группе синтетических БМПРП).

Таким образом, результаты метаанализа указывают на необходимость тщательного наблюдения пациентов, получающих лечение анти-TNF препаратами, с целью выявления ранних признаков и симптомов herpes zoster, а также поднимают вопрос о целесообразности вакцинации таких больных. Следует отметить, что вакцина против вируса ветряной оспы (VZV), вызывающего herpes zoster, в Европе не применяется рутинно, в то время как в США в октябре 2007 г. она была официально рекомендована всем здоровым взрослым в возрасте 60 лет и старше.

Абатацепт и адалимумаб продемонстрировали одинаковую эффективность при ревматоидном артрите

Профессор Майкл Шиф (Университет штата Колорадо, г. Денвер, США) представил результаты исследования, в котором проводилось прямое сравнение двух БП — абатацепта и адалимумаба. Оба препарата назначались на фоне терапии метотрексатом, что является стандартным методом их применения.

Рандомизированное исследование III фазы AMPLE (Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naive RA Subjects With Background Methotrexate) планировали осуществлять на протяжении 24 мес. Первичной конечной точкой была эффективность терапии, определенная как 20% улучшение критериев Американской коллегии ревматологии (ACR20) через 12 мес.

В исследовании приняли участие 645 пациентов с активным РА и неадекватным ответом на монотерапию метотрексатом, ранее не получавшие БП. Больных рандомизировали для подкожного введения абатацепта 125 мг/нед (без внутривенной нагрузочной дозы) или адалимумаба 40 мг/2 нед.

Через 12 мес частота ответа ACR20 составила 64,8% в группе абатацепта и 63,4% в группе адалимумаба. Препараты также не различались по частоте достижения ACR50 (46,2 vs 46,0%) и ACR70 (29,2 vs 26,2%) и частоте отсутствия радиологического прогрессирования заболевания (84,8 vs 88,6%).

Частота неблагоприятных событий в целом, тяжелых инфекций и злокачественных новообразований между группами статистически не различалась, но была несколько выше в группе адалимумаба.

Абатацепт ассоциировался с тенденцией к более низкой частоте прекращения терапии вследствие неблагоприятных событий в целом (3,5 vs 6,1% для адалимумаба), тяжелых неблагоприятных событий (1,3 vs 3,0%) и инфекций (0 vs 1,5%). Кроме того, в группе абатацепта значительно реже наблюдались реакции в месте введения (3,8 vs 9,1%; $p=0,006$).

Анализ различных подгрупп пациентов (мужчины vs женщины, молодые vs пожилые, с высокой vs низкой активностью заболевания и т.д.) не выявил различий в эффективности двух препаратов.

Таким образом, за исключением реакций в месте введения, по остальным пока-

зателям эффективности и безопасности абатацепт и адалимумаб не различались. Тем не менее следует помнить о том, что эти препараты имеют разные механизмы действия: абатацепт является ингибитором Т-клеток, а адалимумаб — блокатором TNF. В отношении анти-TNF препаратов на сегодня накоплен большой массив данных относительно долгосрочной безопасности, чего нельзя сказать об ингибиторах Т-клеток.

У пациентов с ревматоидным артритом лечение блокаторами TNF ассоциируется со снижением кардиоваскулярного риска

На сегодня доказано, что РА и кардиальная патология имеют общие патогенетические механизмы. Системное воспаление, наблюдающееся при РА, способствует развитию кардиоваскулярных заболеваний и повышает риск кардиоваскулярной смерти. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что в первые 10 лет после установления диагноза РА риск инфаркта миокарда увеличивается почти в 2 раза.

Группа ученых из Нидерландов, возглавляемая профессором Михаэлем Нурмохамедом (Научно-исследовательский институт им. Яна ван Бремена, г. Амстердам, Нидерланды), провела масштабное исследование с целью установить, может ли подавление системного воспаления, достигаемое на фоне терапии блокаторами TNF, снизить кардиоваскулярный риск у больных РА.

В национальной базе данных США за 2003-2010 гг. авторы идентифицировали пациентов с РА, диагностированным по критериям Международной классификации болезней 9-го пересмотра, которым было сделано по крайней мере одно назначение блокатора TNF ($n=38\ 758$), метотрексата ($n=45\ 016$) или другого небиологического БМПРП ($n=25\ 688$). Больных наблюдали от момента назначения противоревматической терапии до первого диагностированного в условиях стационара кардиоваскулярного заболевания либо в течение 6 мес после отмены препарата (в зависимости от того, что наступало раньше).

После назначения терапии кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность или инсульт) были зарегистрированы у 1743 пациентов (1,6%).

Статистический анализ, проведенный с поправкой на кумулятивную дозу метотрексата и других небиологических БМПРП, показал, что блокаторы TNF ассоциировались со снижением суммарного риска кардиоваскулярных событий на 13% (ОР 0,87; $p=0,005$). Ни метотрексат (ОР 0,98), ни другие небиологические БМПРП (ОР 1,0) не оказывали значимого влияния на этот риск. В отношении отдельных кардиоваскулярных событий анти-TNF препараты больше всего снижали риск инфаркта миокарда — на 20% ($p=0,013$).

После поправки на многочисленные факторы: демографические (за 1 год до начала терапии); лечение сопутствующими противоревматическими препаратами (метотрексатом, другими небиологическими БМПРП, кортикостероидами), препаратами кардиоваскулярной группы и средствами, помогающими бросить курить; сопутствующие заболевания (дислипидемии, артериальная гипертензия,



сахарный диабет и др.) и кардиоваскулярные события в анамнезе — многомерный регрессионный анализ показал снижение риска на 24, 42 и 56% соответственно в первый, второй и третий год терапии блокаторами TNF по сравнению с лечением другими препаратами.

Барицитиниб — перспективный пероральный препарат для лечения ревматоидного артрита

Согласно результатам исследования II фазы, представленным на EULAR-2012, у пациентов с РА барицитиниб по эффективности значительно превосходит плацебо. Барицитиниб — ингибитор Janus-киназы JAK1/JAK2, принимается перорально 1 раз в сутки. Как известно, сигнальный путь JAK1/JAK2 играет большую роль в патогенезе РА, однако до настоящего времени ни один ингибитор JAK1/JAK2 не одобрен для лечения этого заболевания.

В исследование, которое представлял ведущий автор, профессор Эдвард Кристоун (Университет Торонто, Канада), включили 301 пациента (средний возраст 51 год) с активным РА на фоне терапии стабильной дозой метотрексата. Больных рандомизировали для получения плацебо либо одной из четырех доз барицитиниба (1, 2, 4 или 8 мг) однократно в сутки.

Через 12 нед первичной конечной точки — ACR20 — достигли 76% пациентов, получавших препарат в дозе 4 и 8 мг, по сравнению с 41% больных группы плацебо ($p<0,001$). Статистически значимые различия в пользу барицитиниба регистрировались уже после 2 недель терапии. Аналогичные результаты были получены и для частоты достижения ACR50 и ACR70 (вторичные конечные точки).

По частоте неблагоприятных событий, связанных с лечением, группы не различались, при этом наиболее частым событием были инфекции (12% в группе плацебо vs 14% в группе барицитиниба).

Семь тяжелых неблагоприятных событий были зафиксированы у 6 больных (два в группе плацебо, четыре в группе 2 мг и один в группе 8 мг). Случаев смерти или оппортунистических инфекций в группах активной терапии не отмечено.

Важным преимуществом барицитиниба по сравнению с БП является более низкая стоимость производства. В настоящее время клинические испытания проходят еще один ингибитор JAK1/JAK2 для лечения РА — тофацитиниб, однако он в отличие от барицитиниба принимается 2 раза в день.

При воспалительном полиартрите ремиссия увеличивает выживаемость

Ученые из Великобритании представили на EULAR-2012 результаты исследования, согласно которым ранняя и стойкая ремиссия воспалительного полиартрита, определенная по строгим критериям, ассоциируется со значительным увеличением выживаемости.

В исследовании приняли участие 1818 пациентов с воспалительным полиартритом, включенных в Норфолкский реестр артрита в период 1990-2004 гг. Средний



возраст больных составил 55,7 года, женщин было 66,7%. У всех пациентов отмечалось поражение минимум двух суставов на протяжении 4 нед и более, и всех наблюдали не менее 3 лет. Общую смертность больных мониторировали до мая 2011 г.

Авторы анализировали выживаемость с использованием трех различных определений ремиссии. Наиболее строгое определение подразумевало отсутствие клинически определяемого поражения 51 сустава; менее строгое определение — отсутствие клинически определяемого поражения 28 суставов и наименее строгое определение — поражение не более чем одного сустава из 28.

По крайней мере одной ремиссии, установленной по наиболее строгим критериям, на протяжении 3 лет наблюдения достигли 29,6% пациентов. У 17% была одна ремиссия, у 7,5% — две и у 4,9% — три ремиссии.

Примерно 12% пациентов достигли ремиссии в пределах одного года от начала лечения, 9,2% — на протяжении второго года и 7,8% — в течение третьего года.

Снижение риска смерти наблюдалось только у пациентов с ремиссией, установленной по самым строгим критериям. В соответствии с этими критериями у пациентов, достигших по крайней мере одной ремиссии, риск смерти снижался на 25% (ОР 0,75) по сравнению с больными, у которых ремиссии достичь не удалось.

Наиболее выраженное снижение смертности (ОР 0,66) наблюдалось при условии достижения ремиссии в первый год лечения; если ремиссия регистрировалась на протяжении второго или третьего года, риск смерти снижался статистически незначимо.

При использовании менее строгих критериев были получены такие же результаты, однако эффект был выражен значительно меньше. Если же ремиссия определялась по наименее строгим критериям, все различия между пациентами с ремиссией и без ремиссии исчезали.

По словам ведущего автора, профессора Карло Спирэ (Университет Манчестера, Великобритания), в предыдущих исследованиях было установлено, что хроническая боль при полиартрите ассоциируется с увеличением смертности. Результаты настоящего исследования, в свою очередь, подчеркивают значимость интенсивного лечения воспалительного артрита с целью достижения ранней и максимально полной ремиссии.

У пациентов с псориатическим артритом устекинумаб уменьшает тяжесть поражения суставов

Устекинумаб представляет собой моноклональные антитела против интерлейкина-12 и интерлейкина-23 — белков, регулирующих функцию иммунной системы и принимающих участие в патогенезе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. В Канаде, США и странах Европы (в том числе в Украине) препарат одобрен для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшковидного псориаза.

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы PSUMMIT I (Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis) включило 615 взрослых больных псориатическим артритом (ПА), заболевание которых оставалось активным, несмотря на лечение БМПП и/или нестероидными противовоспалительными препаратами.

Пациентов рандомизировали для получения устекинумаба подкожно 45 мг (n=25) или 90 мг (n=204) либо плацебо (n=206).

Как отметил ведущий автор исследования, профессор Ян Макиннес (Университет Глазго, Великобритания), через 24 нед терапии у пациентов, получавших более низкую и более высокую дозу устекинумаба, первичная конечная точка — ACR20 — достигалась в 2 раза чаще, чем у больных группы плацебо (42,4 vs 49,5 vs 22,8% соответственно, $p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены и для вторичных конечных точек — ACR50 (24,9 vs 27,9 vs 8,7% соответственно, $p < 0,001$) и ACR70 (12,2 vs 14,2 vs 2,4% соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, в группах устекинумаба у большего количества пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение физической функции, которая оценивалась по индексу HAQDI (47,8 vs 47,5 vs 28,2% соответственно).

Уменьшение кожных симптомов, определяемое как улучшение индекса PASI не менее чем на 75%, было зарегистрировано у 57,2 и 62,4% пациентов, получавших устекинумаб в более низкой и более высокой дозе соответственно, и у 11% больных группы плацебо ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных псориатическим артритом лечение устекинумабом позволяет одновременно воздействовать на два проявления заболевания — суставные и кожные симптомы. По мнению профессора Я. Макиннеса, это имеет большое значение для клинической практики, так как возможности терапевтического воздействия на ПА очень ограничены. В частности, блокаторы TNF проявляют высокую активность при РА и спондилоартрите, однако малоэффективны при ПА.

У пациентов с псориатическим артритом снижение веса усиливает анти-TNF терапию

У больных ПА избыточная масса тела и ожирение считаются состояниями, отягчающими течение основного заболевания. В то же время оставалось неизвестным, какое влияние оказывает снижение веса на клинические исходы таких пациентов.

Группа итальянских ученых под руководством профессора Дарио Ди Минно (Университет им. Фредерико II, г. Неаполь, Италия) представила результаты двух исследований, в которых проспективно оценивалась взаимосвязь ожирения и ПА.

В первом исследовании 135 пациентов с ПА и индексом массы тела > 30 кг/м² проспективно сравнивали с таким же количеством больных ПА с нормальным весом на протяжении 2 лет после начала терапии блокаторами TNF. Все пациенты (средний возраст 52 года) были не чувствительными к проводившейся ранее терапии традиционными БМПП.

После года лечения анти-TNF у 98 пациентов (36,3%) была достигнута минимальная активность болезни (МАБ). Среди больных, не достигших этой цели, пациентов с ожирением было значительно больше, чем у участников с нормальным весом (64 vs 25,5%, $p < 0,001$).

После поправки на все сопутствующие факторы ожирение ассоциировалось с более высоким риском недостижения МАБ (ОР 4,90; $p < 0,001$), при этом риск повышался с увеличением степени ожирения.

Во втором исследовании участвовали такие же пациенты — с ПА и ожирением, рефрактерные к традиционным БМПП и начавшие лечение анти-TNF.

Больных рандомизировали для следования средиземноморской гипокалорийной

диете (1300 ккал/сут; ограничение калорий на 20%; $n=69$) или свободной диете по собственному усмотрению (контроль); участникам обеих групп рекомендовали получать физические нагрузки 5 раз в неделю.

После 6 мес наблюдения доля пациентов, достигших МАБ, между группами существенно не различалась (42,9% в группе гипокалорийной диеты и 34,9% в группе контроля). По словам профессора Д. Ди Минно, это подтвердило известное мнение о том, что одного лишь назначения диеты недостаточно — необходимо, чтобы диета была эффективной. Эффективной является та диета, с помощью которой вес снижается более чем на 5% (как правило, на 5-10%). В данном исследовании снижения веса более 5% достигли 89% пациентов основной группы и всего 28% — контрольной, при этом в последней группе ни у одного больного не удалось достичь уменьшения массы тела более чем на 10%.

При распределении участников на подгруппы в зависимости от снижения веса оказалось, что МАБ была достигнута у 42% пациентов, вес которых снизился на 5-10% (ОР 2,05), и у 59% больных, снизивших массу тела более чем на 10% (ОР 4,79; $p=0,002$).

Таким образом, в исследовании были получены доказательства того, что у пациентов с ПА и ожирением снижение веса не менее чем на 5% значительно увеличивает вероятность достижения МАБ. По мнению авторов исследования, быстрое уменьшение выраженности симптомов артрита является лучшей мотивацией к снижению веса у таких больных.

Ранняя менопауза связана с более легким течением ревматоидного артрита

Несмотря на то что раннее наступление менопаузы повышает риск развития РА, согласно данным шведских ученых, представленным на EULAR-2012, у таких пациенток РА протекает легче.

В исследовании, которым руководила профессор Митра Пиквер (Университетский госпиталь Сканин, г. Мальмо, Швеция), были проанализированы 134 случая впервые диагностированного РА из четырех различных реестров. Средний возраст пациенток составил 63,4 года. У 25 женщин в анамнезе присутствовала ранняя менопауза (то есть наступившая в возрасте 45 лет или раньше).

Через 10 лет после установления диагноза РА у женщин с ранней менопаузой была ниже вероятность тяжелого РА с радиологическими признаками эрозий, и им реже требовалась биологическая терапия по сравнению с пациентками с нормальной менопаузой (16 vs 35%). Кроме того, у женщин с ранней менопаузой чаще обнаруживался фенотип РА с легким/средней тяжести течением и отрицательным ревматоидным фактором — РФ (58 vs 20%).

Через 5 лет средняя оценка состояния здоровья по опроснику HAQ составляла 1,17 балла у женщин с тяжелым РА, 0,74 — у пациенток с РФ-положительным РА и 0,88 — с РФ-отрицательным РА.

Средняя оценка HAQ была значительно лучше у женщин с ранней менопаузой по сравнению с таковой у пациенток с нормальной менопаузой как на момент установления диагноза (0,50 vs 0,96), так и спустя 10 лет (0,67 vs 0,98).

Тяжесть заболевания не коррелировала с приемом оральных контрацептивов и кормлением грудью.

По словам доктора М. Пиквер, о влиянии гормональных факторов на риск развития РА известно давно, однако данное исследование впервые указало на наличие связи между возрастом наступления менопаузы и тяжестью РА. Высокая значимость этого открытия несомненна как для лучшего понимания гормональной патофизиологии заболевания, так и в отношении долгосрочного прогноза у женщин с РА.

Перспективы трансплантации стволовых клеток при склеродерме

Исследование ASTIS (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma) — первое международное клиническое испытание II фазы, спланированное с целью изучения эффективности и безопасности пересадки стволовых клеток (СК) при раннем диффузном системном склерозе кожи. Исследование проводилось в 27 клиниках 10 стран.

Как отметил ведущий автор исследования, профессор Джейкоб ван Лар (Университет Ньюкасла, Великобритания), смертность при склеродерме такая же, как и при лимфоме, поэтому поиск новых методов лечения заболевания чрезвычайно актуален.

В исследовании 156 пациентов с максимальной длительностью склеродермы 4 года (в среднем 1,4 года) рандомизировали для трансплантации аутологических СК (n=79) или получения стандартного лечения (n=77), состоявшего из 12 ежемесячных курсов пульс-терапии циклофосфамидом.

При трансплантации СК также использовались циклофосфамид в высоких дозах и лимфоаблятивные антитела для уничтожения иммунных клеток. Эти препараты ассоциируются с высоким риском побочных эффектов, таких как бесплодие, алопеция, тошнота, рвота, инфекции, кровотечение из мочевого пузыря, легочная и сердечная недостаточность, злокачественные новообразования и другие, однако исследователи предположили, что польза от пересадки СК перевесит этот риск.

После наблюдения на протяжении в среднем 33 мес в группе трансплантации и 27 мес в группе контроля было зафиксировано 42 летальных исхода — 16 и 26 соответственно. Заболевание прогрессировало у 5 пациентов, получивших СК, и у 15 больных, которым было назначено стандартное лечение. Тяжелая органная недостаточность развивалась у одного пациента группы трансплантации и у трех больных контрольной группы.

Согласно заключению независимого экспертного комитета половина из 16 случаев смерти в группе трансплантации была непосредственно связана с вмешательством. Это означает, что риск смерти в первые 100 дней после трансплантации составлял 10% (8 из 79).

Исследователи также попытались ответить на вопрос, какие факторы указывают на более благоприятный исход трансплантации. По предварительным данным, фактором, значительно ухудшающим выживаемость больных склеродермой после пересадки СК, является курение. Это не стало неожиданным результатом, так как на сегодня известно, что эффективность трансплантации любых тканей у некурящих выше, чем у курильщиков.

Комментируя полученные результаты, научный председатель EULAR, профессор Ксавье Мариетт (Больница Бисетр, г. Париж, Франция) отметил, что дизайн исследования не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности трансплантации СК, поскольку в группе трансплантации также применялась высокодозовая терапия циклофосфамидом. В предыдущих исследованиях с участием пациентов с системной красной волчанкой монотерапия высокими дозами циклофосфамида была так же эффективна, как лечение циклофосфамидом с последующей трансплантацией СК. Кроме того, в настоящем исследовании вводили аутологические СК, то есть СК больного человека, что, по мнению К. Мариетта, предопределяет неэффективность такого подхода.

Официальный сайт конгресса EULAR-2012: <http://www.eularcongressnews.eu/>

Подготовил Алексей Терещенко

37