

Роль анти-ФНО терапии в достижении оптимальных результатов в лечении ревматических заболеваний

19-21 ноября в Киеве состоялся VI Национальный конгресс ревматологов Украины, в ходе которого большое внимание было уделено современным высокоэффективным методам лечения ревматических заболеваний, в частности применению ингибиторов ФНО.

Президент рабочей группы по разработке клинических рекомендаций EULAR (EULAR/EFORT Recommendations), профессор Джозеф Смолен (Венский медицинский университет, Австрия) представил доклад,



посвященный применению блокаторов ФНО как препаратов, позволяющих достичь оптимального контроля ревматоидного артрита (РА). Он отметил, что современные биологические препараты предоставляют возможность пациентам с РА поддерживать низкую активность заболевания. Тем не менее неизученными остаются отдаленные благоприятные эффекты комбинированного лечения биологическими препаратами в комбинации с метотрексатом по сравнению с метотрексатом в монотерапии.

Целью рандомизированного плацебо-контролируемого исследования OPTIMA было оценить различные стратегии модификации лечения у пациентов с ранним РА, достигших или не достигших стабильной низкой активности заболевания с помощью метотрексата в монотерапии или в комбинации с адалимумабом.

Исследование проводилось в 161 клиническом центре по всему миру. Пациентов с ранним (длительностью <1 года) РА, ранее не принимавших метотрексат, с помощью интерактивной голосовой системы рандомизировали в соотношении 1:1 для получения адалимумаба (40 мг 1 раз в 2 недели) + метотрексат (стартовая доза 7,5 мг/нед с повышением на 2,5 мг каждые 1-2 нед до достижения максимальной недельной дозы 20 мг через 8 нед) или плацебо + метотрексат в течение 26 нед (1-й период). Пациентов в группе комбинированной терапии, завершивших 1-й период и достигших стабильной низкой активности заболевания (оценка активности заболевания в 28 суставах с СРБ – DAS28 – <3,2 после 22 и 26 нед лечения), рандомизировали в две группы: для отмены адалимумаба или продолжения лечения этим препаратом в течение дополнительных 52 нед (2-й период). Пациенты, достигшие стабильной низкой активности заболевания на фоне приема метотрексата, продолжали получать метотрексат в монотерапии. Все больные и исследователи не имели доступа к информации относительно распределения на группы в 1-м периоде. На протяжении 2-го периода данные по повторной рандомизации пациентов, достигших низкой активности заболевания, не раскрывались как для больных, так и для исследователей; пациенты, у которых низкая активность РА не была достигнута, не получали доступа к данным по первичной рандомизации, однако информировались о дальнейшем лечении. Первичная конечная точка была комбинированной и включала оценку DAS28 <3,2 на 78-й неделе и отсутствие радиологического прогрессирования на 78-й неделе по сравнению с исходными показателями в группах продолжения терапии адалимумабом и монотерапии метотрексатом. Неблагоприятные события мониторировали на протяжении всего 2-го периода.

За период между 28 декабря 2006 г. и 3 августа 2010 г. скрининг прошли 1636 пациентов, из них 1032 были рандомизированы для лечения в 1-м периоде (515 – в группу

адалимумаба + метотрексат; 517 – в группу плацебо + метотрексат). 466 больных группы адалимумаб + метотрексат завершили 1-й период; из 207 пациентов, достигших стабильной низкой активности заболевания, 105 были рандомизированы на продолжение терапии адалимумабом. В группе плацебо + адалимумаб 1-й период завершили 460 больных, из них 112 достигли низкой активности РА и продолжили лечение метотрексатом в монотерапии.

На 78-й неделе первичной конечной точки достигли 73 из 105 (70%) пациентов группы продолжения лечения адалимумабом и 61 из 112 (54%) больных группы монотерапии метотрексатом (разница средних 15%; 95% доверительный интервал 2-28%; $p=0,0225$). У пациентов, достигших стабильной низкой активности заболевания с помощью комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом, у которых впоследствии адалимумаб был отменен, хороший ответ на лечение в большинстве случаев сохранялся. В целом нежелательные явления в течение 2-го периода наблюдались у 706 из 926 пациентов; в 82 случаях эти явления были расценены как серьезные. Тем не менее по частоте нежелательных явлений исследуемые группы не различались.

Результаты исследования OPTIMA показали, что лечение, направленное на достижение стабильной низкой активности РА с помощью комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом или монотерапии метотрексатом, значительно улучшает клинические, функциональные и структурные исходы. Стартовая терапия адалимумаб + метотрексат ассоциировалась с более высокой частотой достижения низкой активности заболевания по сравнению с монотерапией метотрексатом.

Рассматривая результаты исследования OPTIMA в контексте рекомендаций EULAR и стратегии T2T (treat to target – «лечение до достижения цели»), профессор Дж. Смолен отметил, что стартового назначения метотрексата как единственного препарата может быть недостаточно, однако у пациентов с неблагоприятным прогнозом (при недостижении целевого снижения активности РА) в схему лечения должен быть добавлен биологический препарат. Инновационным подходом к лечению РА может стать индукционная терапия биологическим препаратом с последующей его отменой, поскольку эта стратегия продемонстрировала высокую эффективность в клиническом испытании OPTIMA.

Назначение биологических препаратов, в особенности блокаторов ФНО, таких как адалимумаб, может разобщать тесную связь между воспалением и повреждением суставов, свойственную РА, и улучшать отдаленный прогноз заболевания.

Президент EULAR, профессор Максим Дугалос (г. Париж, Франция) рассказал о последних достижениях в области диагностики и лечения спондилоартритов.

По современным представлениям, спондилоартрит включает группу патологических состояний, таких как сакроилеит, спондилит, периферический артрит и энтезит. За последние десятилетия было проведено множество исследований, позволивших лучше понять патогенез заболевания и определить новые терапевтические мишени.



Несмотря на то что модифицированные Нью-Йоркские критерии анкилозирующего спондилоартрита (АС) хорошо подходят для применения у пациентов с развернутыми стадиями заболевания, они не позволяют диагностировать спондилоартрит на ранней стадии, до появления радиологических изменений. Радиологические изменения отражают последствия воспаления, а не наличие воспаления как такового. МРТ стала ценным инструментом в ранней диагностике, поскольку с помощью этого метода можно выявлять активное воспаление в позвоночнике и подвздошно-крестцовых сочленениях, которое не обнаруживается на обычных рентгенограммах. Сакроилеит по данным МРТ можно диагностировать на несколько лет раньше до того, как он будет виден на рентгенограммах. Концепция дорентгенологического сакроилеита предполагает, что в данный момент рентгенологические изменения отсутствуют, но они могут развиваться со временем. Ранняя диагностика является очень важной, так как было доказано, что бремя ранних стадий заболевания сравнимо с таковым более поздних стадий. Кроме того, было установлено, что блокаторы ФНО высокоэффективны на ранних стадиях спондилоартрита.

Критерии Европейской группы по изучению спондилоартропатий (ESSG) и критерии Amos были созданы еще до внедрения в широкую клиническую практику МРТ. При использовании этих критериев пациентам без сакроилеита на основании данных обычной рентгенографии устанавливался диагноз недифференцированного спондилоартрита, без различия аксиального и периферического спондилоартрита. Однако такая дифференциация имеет большое значение при выборе лечения, в частности при назначении блокаторов ФНО при дорентгенологическом (или нерентгенографическом) аксиальном спондилоартрите. Модифицированные Нью-Йоркские критерии рассматривают АС как отдельное заболевание, а не как часть всего спектра спондилоартрита. В то же время новые классификационные критерии ASAS позволяют диагностировать дорентгенологический аксиальный спондилоартрит. Валидация критериев ASAS, проведенная в 25 центрах 16 стран мира у 649 пациентов в возрасте <45 лет с хронической болью в спине, продолжавшейся более 3 мес, показала их высокую чувствительность и специфичность.

Наиболее значимым изменением критериев ASAS является включение МРТ как ключевого критерия. В отличие от периферического спондилоартрита при аксиальном спондилоартрите отсутствуют специфические клинические признаки и лабораторные изменения. При этом если основываться только на клинической картине и радиологических данных, задержка с установлением диагноза может достигать 10 лет. Характеризуясь высокой чувствительностью в выявлении активного воспаления, МРТ позволяет прогнозировать прогрессирование спондилоартрита, а также оценивать эффективность блокаторов ФНО как на ранних, так и на более поздних стадиях заболевания. В целом МРТ в

настоящее время считается золотым стандартом визуализации сакроилеальных сочленений и позвоночника и все шире применяется в рутинной практике и в клинических исследованиях.

Переходя к принципам лечения спондилоартрита, профессор М. Дугалос отметил, что основными задачами терапии являются контроль активности заболевания, профилактика обострений, ведение экстраартикулярных проявлений и осложнений, а также контроль воспаления и прогрессирования заболевания.

Физические методы являются неотъемлемой составляющей ведения спондилоартрита и должны рассматриваться как первая линия терапии, особенно у пациентов с аксиальным поражением. Кокрановский обзор показал, что комплексы физических упражнений, выполняемые в домашних условиях или под контролем физиотерапевта, значительно эффективнее, чем режим покоя, в отношении таких параметров, как боль, функция, подвижность позвоночника и общее самочувствие пациентов.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR, 3Е, Французского общества ревматологов и других экспертных организаций первой линии фармакотерапии спондилоартрита являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Для замедления прогрессирования структурных проявлений заболевания прием НПВП должен быть длительным, как правило, пожизненным. Кроме того, в исследовании Wanders и в дальнейшем в реестре GESPIC было выявлено достоверное замедление рентгенологического прогрессирования заболевания у пациентов, которые принимали НПВП в более высоких дозах (Dougados M. et al., 2011). Тем не менее в отношении применения НПВП при аксиальном спондилоартрите остается ряд нерешенных вопросов, касающихся режима приема (непрерывно или курсами), безопасности ежедневного приема и определения максимально переносимых суточных доз препаратов.

В соответствии с ASAS/EULAR применение кортикостероидов при аксиальном спондилоартрите не имеет доказательной базы. Также отсутствуют доказательства эффективности базисных противоревматических препаратов, включая метотрексат и сульфасалазин, при аксиальном типе поражения.

Блокаторы ФНО, такие как инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб, применяются в лечении АС и спондилоартрита около 10 лет. Высокая эффективность этих препаратов была доказана в масштабных плацебо-контролируемых исследованиях. Блокаторы ФНО эффективны в отношении всех клинических симптомов АС и спондилоартрита (в частности, боли в спине, периферического артрита, дактилита и энтезита), уменьшают утреннюю скованность в суставах и активность заболевания (индекс BASDAI), улучшают подвижность и функцию (индексы BASMI и BASFI) и повышают качество жизни пациентов. Прямые сравнительные исследования блокаторов ФНО при спондилоартрите не проводились, поэтому выбор препарата обусловлен предпочтениями пациента (подкожные vs внутривенные инъекции), риском реактивации туберкулеза (выше при использовании анти-ФНО терапии), наличием специфических внесуставных проявлений (например, увеита или воспалительных заболеваний кишечника) и сопутствующих заболеваний.

Согласно международным и национальным рекомендациям блокаторы ФНО рассматриваются как препараты второй линии

и показаны при недостаточной эффективности НПВП у пациентов с аксиальным заболеванием либо сульфасалазина/местных инъекций глюкокортикоидов у больных с периферическим артритом или энтезитом. Симптомы, указывающие на тяжелое течение спондилоартрита (поражение тазобедренного сустава, рецидивирующий увеит, тяжелые внесуставные проявления) также могут потребовать назначения анти-ФНО препаратов. Терапевтический ответ на блокатор ФНО оценивают через 6-12 нед от начала лечения, при этом целью терапии является улучшение оценки BASDAI по крайней мере на 2 пункта у пациентов с аксиальным спондилоартритом и уменьшение количества припухших и болезненных суставов по меньшей мере на 30% у пациентов с периферической формой заболевания. В плацебо-контролируемых исследованиях было установлено, что предикторами хорошего ответа на блокатор ФНО являются молодой возраст, короткая продолжительность заболевания (<10 лет), высокая оценка BASDAI, повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), низкая оценка BASFI и распространенное воспаление позвоночника по данным МРТ.

На основании результатов двухлетнего исследования BIOS с алендронатом бисфосфонаты с целью симптоматической терапии спондилоартрита не рекомендуются. Ингибиторы интерлейкина-6 в плацебо-контролируемых исследованиях также продемонстрировали негативные результаты.

В заключение профессор М. Дугадос отметил, что важной составляющей лечения пациентов со спондилоартритом является ведение экстраклеточных проявлений заболевания, которое должно осуществляться в тесном сотрудничестве с соответствующими специалистами – офтальмологом, гастроэнтерологом и т.д.

Современные подходы к лечению ранних форм аксиальных спондилоартритов осветил **главный ревматолог МЗ АР Крым, доктор медицинских наук Андрей Владимирович Петров (Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь).**



В 2009 г. Международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group, ASAS) были предложены классификационные критерии аксиального спондилоартрита. Эти критерии призваны дополнить хорошо известные так называемые модифицированные Нью-Йоркские критерии диагноза АС. Преимущество новых критериев заключается в возможности ранней, рентгенологической диагностики. Созданы два варианта этих критериев; один из них основывается на визуализированных признаках сакроилеита (МРТ или рентгенография), другой – на выявлении HLA B27 и клинических симптомов, характерных для всей группы серонегативных спондилоартритов.

Согласно классификационным критериям ASAS диагноз аксиального спондилоартрита устанавливается при наличии воспалительной боли в спине длительно более 3 мес у пациентов в возрасте до 45 лет плюс одно из следующих условий:

- сакроилеит, определяемый рентгенологически или при МРТ, плюс хотя бы один неспецифический симптом спондилоартрита;

- HLA B27 антиген плюс два и более специфических симптома спондилоартрита.

Специфическими симптомами спондилоартрита являются воспалительная боль в спине, артрит, энтезит, увеит, дактилит,

псориаз, болезнь Крона и язвенный колит, эффективность НПВП, спондилоартрит в семейном анамнезе, носительство HLA B27 и повышение уровня СРБ (Rudwaleit M. et al., 2009).

Воспалительная боль в спине при спондилоартрите отличается постепенным началом в возрасте до 45 лет, продолжается более 3 мес, при этом характерны ночные боли, отсутствие облегчения во время отдыха, утренняя скованность, облегчение боли при движении (Sieper J. et al., 2012). Тем не менее при проведении дифференциальной диагностики аксиального спондилоартрита чувствительность и специфичность воспалительной боли в спине составляют 94,3 и 24,9%, частота выявления сакроилеита по данным рентгенографии или МРТ – 75,6 и 96,2%, HLA B27 – 66,1 и 79,9% соответственно.

Факторами риска трансформации аксиального спондилоартрита в анкилозирующий спондилит являются распространенный отек по данным МРТ, высокий уровень СРБ, боль в ягодицах, наличие HLA B27 и мужской пол.

Лечение аксиального спондилоартрита включает нефармакологические методы (образовательные программы для пациентов, реабилитация, лечебная физкультура, физиотерапия, реабилитация, ассоциации пациентов) и фармакотерапию.

В лечении ранних форм аксиального спондилоартрита высокой эффективностью обладают блокаторы ФНО.

ABILITY-I – первое глобальное клиническое исследование III фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность блокатора ФНО адалимумаба у пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, диагностированным по критериям ASAS (Sieper J. et al., 2013). Критериями включения в исследование были возраст 18 лет и старше, неэффективность ≥ 1 НПВП или непереносимость НПВП, активный аксиальный спондилоартрит (BASDAI ≥ 4 или боль в спине ≥ 40 мм по визуально-аналоговой шкале). Из исследования исключали лиц с псориазом или псориатическим артритом и больных, уже получавших биологические препараты. Пациентов рандомизировали для получения адалимумаба (n=91) или плацебо (n=94). Первичной конечной точкой служил процент больных, достигших ASAS40 после 12 нед терапии. МРТ с использованием индекса SPARCC проводили исходно и по завершении лечения. Результаты показали, что ответа ASAS40 через 12 нед достигло значительно большее количество пациентов группы адалимумаба по сравнению с больными группы плацебо (36 vs 15% соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, на фоне приема адалимумаба существенно уменьшалось воспаление в позвонках и сакроилеальных сочленениях, улучшалась оценка ASDAS и BASDAI и повышалось качество жизни пациентов. Предикторами лучшего ответа на адалимумаб были более короткая продолжительность заболевания, более высокий исходный уровень СРБ и более высокая оценка SPARCC по данным МРТ. Профиль безопасности адалимумаба в исследовании ABILITY-I не отличался от такового при использовании адалимумаба при анкилозирующем спондилите и других заболеваниях.

Таким образом, применение адалимумаба у пациентов с ранними формами аксиального спондилоартрита в течение 12 нед сопровождалось значительным уменьшением симптоматики заболевания, положительной МРТ-динамикой и улучшением функциональной активности. Полученные в ходе исследования данные об эффективности и безопасности адалимумаба свидетельствуют о том, что препарат может быть использован для лечения пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, у которых терапия НПВП не эффективна.

Иновационным подходам к лечению псориаза и псориатического артрита была посвящена отдельная научная секция.

Вопросы оптимизации диагностики и терапии псориатического артрита (ПсА) с позиции мультидисциплинарного подхода и роль инновационных методологических подходов в лечении этого заболевания рассмотрел в своем докладе **кандидат медицинских наук Дмитрий Леонидович Федьков (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев).**



– Мультидисциплинарный подход является важным условием не только для раннего выявления ПсА, но и для назначения правильной терапии и ограничения прогрессирования заболевания: известно, что частота назначения базисных и биологических препаратов при псориазе и ПсА значительно увеличивается, если к ведению пациента подключается ревматолог. Участие ревматолога в ведении пациента с ПсА означает возможность более тщательной и объективной оценки активности заболевания, которая должна осуществляться с помощью композитного индекса CPDAI (оценка артрита, кожи, энтезитов, дактилита, аксиальных проявлений). Результаты такой оценки являются определяющим критерием при выборе терапии, которая должна быть назначена в соответствии с современными международными руководствами по лечению ПсА, с учетом стадии, тяжести заболевания, степени ответа на проводимую терапию. Именно ревматолог, владеющий знаниями в области современных рекомендаций по лечению ревматических заболеваний, может назначить пациентам с ПсА те методы лечения, которые обладают убедительной доказательной базой эффективности и безопасности.

Оптимальным для использования практичными врачами в повседневной работе является алгоритм выбора терапии у пациентов с ПсА, предложенный Европейской антиревматической лигой (EULAR, 2012). Следует обратить внимание на отсутствие в этом алгоритме системного использования глюкокортикоидов (ГК). В качестве биологической терапии европейские эксперты рекомендуют использование ингибиторов ФНО. Ингибиторы ФНО назначают во второй линии терапии при неэффективности целей лечения на фоне применения НПВП и локально ГК, преимущественно аксиальном поражении позвоночника или наличии энтезитов, а также в третьей фазе лечения при неэффективности базисных препаратов (метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина).

В американском руководстве по лечению ПсА (Американская академия дерматологии, 2010) ингибиторы ФНО рекомендованы пациентам с тяжелым и среднетяжелым ПсА. В этом же руководстве указывается на то, что некоторые препараты для лечения псориаза (эфализумаб) могут ухудшать течение артрита, а прием таких препаратов, как системные ГК, может отрицательно влиять на состояние кожи.

Рекомендации по применению ингибиторов ФНО в качестве биологической терапии при ПсА основаны на доказательствах роли ФНО в патогенезе и развитии разнообразных проявлений воспалительных иммунопатологических процессов. На сегодня доказана эффективность ингибиторов ФНО в снижении выраженности суставных симптомов и замедлении прогрессирования деструкции суставов при ряде ревматических заболеваний. В регистре BSRBR показана эффективность ингибиторов ФНО – адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта в лечении пациентов с ПсА на протяжении 18 мес. В этом исследовании доля пациентов, достигших ремиссии заболевания (DAS28 < 2,6) на фоне лечения адалимумабом, составила

45 и 41% через 12 и 18 мес терапии соответственно. Хороший ответ по критериям EULAR на терапию ингибиторами ФНО был достигнут у 50% больных.

Несмотря на то что в международных рекомендациях отсутствуют указания на предпочтения среди препаратов группы ингибиторов ФНО для назначения пациентам с ПсА, есть основания предполагать, что выбор препарата является актуальным моментом при проведении биологической терапии у пациентов с ПсА. Решая вопрос о выборе биологического агента для лечения ПсА, необходимо помнить, что этот препарат должен обладать высокой эффективностью в отношении всех проявлений псориаза как системного заболевания и обеспечивать снижение выраженности не только суставных, но и внесуставных симптомов. Важным критерием эффективности биологических препаратов в лечении ПсА является также замедление рентгенологического прогрессирования заболевания. Рассмотрим с этой точки зрения адалимумаб, представляющий собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО и обладающий убедительной доказательной базой в лечении пациентов с ПсА.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ADEPT изучали эффективность адалимумаба у больных с тяжелым и среднетяжелым ПсА, при этом в первые 24 нед проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, а в дальнейшем – открытое исследование продолжительностью минимум 120 нед. Адалимумаб применяли в дозе 40 мг каждые 2 нед подкожно. На 24-й неделе лечения критериям значительного улучшения в отношении выраженности суставного синдрома (ACR50 и ACR70) соответствовали 39 и 23% больных в группе адалимумаба и только 6 и 1% – в группе контроля. На 48-й неделе исследования критериям ACR 20, ACR 50 и ACR 70 соответствовали 56, 44 и 30% больных. Достоверный положительный эффект наблюдали в отношении не только суставного синдрома, но и поражения кожи: на 12-й неделе наблюдения ответ на терапию по критериям PASI 75 и PASI 90 отмечен соответственно у 49 и 30% больных при лечении адалимумабом и у 4 и 0% – в группе плацебо. На 24-й неделе лечения ответ на терапию по критерию PASI 90 отметили у 42% больных, получавших адалимумаб, тогда как в группе плацебо такого ответа не достиг ни один пациент. К концу 48-й недели ответ на терапию по критерию PASI 90 был достигнут у 46% больных. Крайне важно, что доля пациентов-ответчиков на терапию адалимумабом увеличивалась при продолжении терапии до двух лет по суставным критериям ACR 20, ACR 50 и ACR 70 и оставалась стабильной по кожным критериям (PASI 50, PASI 75 и PASI 90).

Рентгенологическое прогрессирование ПсА в этом исследовании оценивали при помощи модифицированного индекса Шарпа – mTSS. На 24-й неделе этот показатель составил -0,2 у больных, получающих адалимумаб, по сравнению с 1,0 в контрольной группе. К концу 48-й недели терапии адалимумабом и в дальнейшем – до 144-й недели наблюдения – число пациентов с отрицательной рентгенологической динамикой (прогрессирование процесса) оставалось более высоким в контрольной группе.

Важно, что адалимумаб доказал свою эффективность в снижении частоты обострений таких внесуставных проявлений ПсА, как увеиты.

Таким образом, терапия адалимумабом способствует уменьшению выраженности суставного и кожного синдромов у пациентов с псориазом и ПсА, а также системных проявлений этих заболеваний, замедляет рентгенологическое прогрессирование поврежденных суставов при ПсА, улучшает качество жизни пациентов.

Подготовил **Алексей Терещенко**

3