

Е.А. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии
 ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Рациональное использование блокаторов фактора некроза опухоли при спондилоартритах: современные возможности

Заболевания скелетно-мышечной системы занимают второе место в мире в структуре причин, приводящих к нетрудоспособности, и характеризуются неуклонным ростом этого показателя. Так, в период с 1990 по 2010 год нетрудоспособность в этой группе заболеваний возросла на 45%. Наиболее значимыми в медицинском и социальном отношении патологиями являются боль в нижней части спины, остеоартроз, остеопороз, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит (АС).

Распространенность АС варьирует от 0,1 до 2,5%, ежегодная заболеваемость составляет 0,3-7,3 на 100 тыс. населения. По данным различных исследований, от 13 до 20% больных АС полностью теряют трудоспособность через 20 лет от начала заболевания. Пик заболеваемости приходится на возрастной период от 20 до 40 лет. Болезнь имеет прогрессирующее течение, вызывая распространенные необратимые структурные изменения в позвоночнике и суставах, оказывает влияние на психическое состояние пациентов. К сожалению, зачастую лечение АС начинается слишком поздно — как и при подагре, когда аллопуринол назначается впервые уже при наличии тофусов.

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов со спондилоартритами (SpA), включая анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА; 2014), основной целью лечения этих заболеваний является максимальное сохранение качества жизни и социальной функции пациента путем контроля симптомов, предотвращения структурных изменений в суставах, нормализации или предупреждения потери их функции, минимизации риска коморбидности. Цель лечения достигается с помощью постоянного мониторинга активности заболевания и коррекции терапии с учетом краткосрочных и долгосрочных результатов лечения (A. Rheum Dis, 2014).

Подводя итоги прошедшей Декады заболеваний костей и суставов, мы наблюдаем радикальное изменение целей лечения всех ревматических заболеваний с акцентом на долгосрочную эффективность и оптимизацию методов терапии с учетом соотношения риск/польза.

Рассмотрим основные проблемы, которые существуют сегодня в области лечения пациентов с SpA. В настоящее время значительные затруднения вызывает долгосрочная стратегия лечения SpA с преобладанием поражения осевого скелета. На сегодня не существует доказательств эффективности стандартных болезньюмодифицирующих препаратов (БМП) и глюкокортикоидов (A. Rheum Dis, 2011) в лечении таких пациентов. Арсенал стандартного лечения при аксиальной форме SpA ограничен нестероидными противовоспалительными препаратами. В случае их неэффективности единственной альтернативой являются блокаторы фактора некроза опухоли (TNF). Снижение интенсивности воспаления при лечении блокаторами TNF позволяет пациентам выполнять физические упражнения в полном объеме, что является едва ли не единственным способом борьбы против избыточного костеобразования.

Согласно рекомендациям по лечению SpA ASAS/EULAR (2010), блокаторы фактора некроза опухоли (TNF) должны быть назначены пациентам со стабильно высокой активностью, несмотря на проведение стандартной терапии в соответствии с руководством ASAS. В настоящее время на нашем рынке представлены три препарата этой группы: моноклональные антитела инфликсимаб и адалимумаб и растворимый рецептор TNF этанерцепт. Все три препарата продемонстрировали равную эффективность в клинических исследованиях, когда ASAS 20 было достигнуто более чем у 60% пациентов по сравнению с 20% в группе плацебо.

Эффективность этанерцепта при АС была оценена более чем в 10 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Результаты первого исследования с участием 40 пациентов, получавших этанерцепт в течение 4 мес в дозе 25 мг 2 раза в неделю, были

опубликованы в 2002 г. В этом исследовании ASAS 20 было достигнуто у 80% пациентов в группе активного лечения и у 30% — в группе плацебо. Кроме того, в группе активного лечения зарегистрировано статистически значимое улучшение по вторичным конечным точкам (активность болезни, оцениваемая врачом по шкале ВАШ, уровень СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), экскурсия грудной клетки). Пациенты группы плацебо при переходе на прием этанерцепта (через 4 мес) быстро достигали клинического эффекта и к 10-му месяцу лечения не имели статистических различий по частоте достижения ASAS 20 с больными, исходно получавшими этанерцепт.

В 2003 г. опубликованы данные РКИ с участием пациентов с АС, которые в первой фазе получали этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю или плацебо в течение 6 нед. Конечная точка — улучшение по BASDAI 50 было достигнуто у 57% больных в группе этанерцепта и у 6% в группе плацебо, ASAS 20 — у 78,6 и у 25% соответственно. Во второй фазе исследования 56% пациентов из группы плацебо достигли BASDAI 50% в течение 12 нед лечения, затем прием этанерцепта был отменен у всех пациентов. Обострение наблюдалось у 75% больных в среднем через 27 нед. Такие пациенты были включены в 54-недельное открытое исследование эффективности этанерцепта, где 57,7% больных достигли 50% улучшения по BASDAI и 73,1% — ASAS 20. Эти данные демонстрируют высокую эффективность лечения при повторном назначении препарата.

В другом РКИ, опубликованном также в 2003 г., эффективность этанерцепта оценивали уже у 277 пациентов. В течение 12 нед двойной слепой фазы ASAS 20 достигли 59% больных в группе этанерцепта и 28% в группе плацебо, к 24-й неделе — 57 и 22% соответственно ($p=0,001$). ASAS 50 и 70 достигли 40 и 20% больных соответственно. В открытой фазе этого исследования 257 пациентов получали этанерцепт в течение 168 нед. У 71% лиц, исходно получавших данный препарат, имел место стабильный эффект с достижением ASAS 20 к 96-й неделе и у 81% — к 192-й неделе. У пациентов, которым заменили плацебо на этанерцепт, в открытой фазе была достигнута эффективность лечения, равная таковой в группе пациентов, исходно принимавших этанерцепт.

В 2011 г. в открытом исследовании ASCEND оценивалась сравнительная эффективность сульфасалазина и этанерцепта у 566 пациентов с АС, ранее не получавших биологических препаратов. Большинство (70%) больных обеих групп имели периферический артрит, 28% ранее лечились другими БМП. Пациенты были рандомизированы на группы этанерцепта 50 мг 1 раз в неделю и сульфасалазина 3 г/сут в течение 16 нед. Этанерцепт значительно превосходил сульфасалазин по количеству пациентов, которые достигли ASAS 20 (76 % по сравнению с 53%; $p=0,0001$).

Недавний метаанализ ($n=1570$) позволил провести оценку сравнительной эффективности этанерцепта в европейской и китайской популяциях. В 9 РКИ 72% пациентов, которые получали этот препарат, достигли ASAS 20 по сравнению с 28% в группе плацебо ($p=0,00001$) без существенной разницы между результатами исследований. Аналогичные результаты получены для показателей: ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70, частичная ремиссия, BASMI, BASDAI, BASFI. При анализе отдельных показателей этанерцепт был

эффективен в отношении боли в спине, ночной боли, утренней скованности. По сравнению с китайской когортой пациенты-европейцы имели более высокую частоту достижения ASAS 40 и ASAS 50, частичной ремиссии, а также побочных явлений, требующих неотложной помощи.

Таким образом, блокаторы TNF демонстрируют высокую эффективность в течение всего периода лечения. Однако в международных рекомендациях, составленных на основе данных РКИ, отсутствуют какие-либо указания на оптимальную продолжительность терапии блокаторами TNF и не обсуждается вопрос их кратковременного применения — эти вопросы поднимаются только в странах, в которых отсутствует страховая медицина. Кроме того, в клинической практике мы ограниченно используем адекватные методы оценки эффективности, таким образом ожидания пациентов, а зачастую и врачей сосредоточены в основном на купировании болевого синдрома.

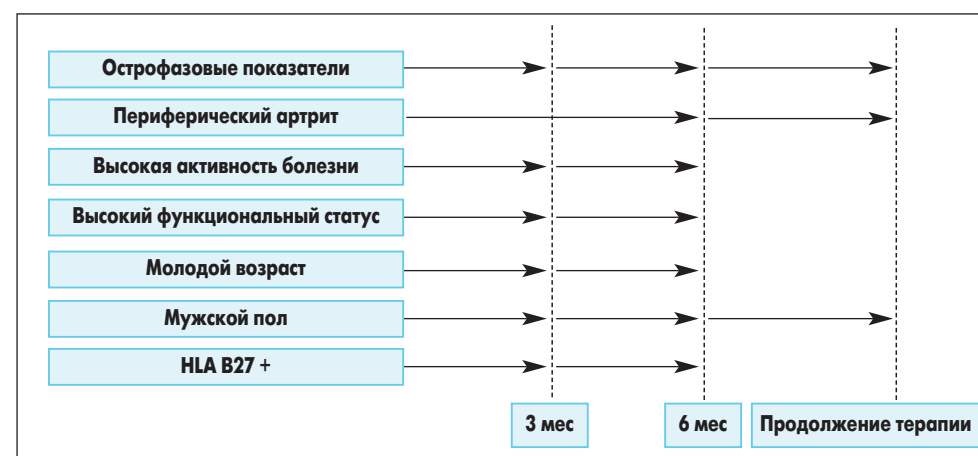


Рис. 1. Предикторы клинического ответа через 3–6 мес и/или продолжения терапии блокаторами TNF у пациентов с АС

Критерий	Цель	Временной интервал	Исследование
BASDAI	<3	36 нед	ASSERT (ИНФ)
BASDAI	≥50%	22 и 38 нед	CANDLE (ИНФ)
BASDAI	≥20%	3 мес	Jois (ИНФ)
BASDAI	≥40%	14 нед	Jois (ИНФ)
BASDAI	≥50%	6 мес	Jois (ИНФ)
BASDAI/COЭ	<4/<30/<5 мг/л	38 нед	Collantes (ИНФ)
ASAS	≥20%	12 нед	ATLAS (АДА)
ASAS	≥40%	12 нед	Haibel (АДА)
BASMI	<4	26 нед после окончания	Braun (ИНФ)

Рис. 2. Основные цели терапии и сроки их оценки в исследованиях по АС

По данным многочисленных исследований, эффективность блокаторов TNF в результате кратковременного лечения связана с высокой активностью заболевания в сочетании с отсутствием выраженных нарушений двигательной функции. На продолжительность лечения влияют такие факторы: мужской пол, повышенный уровень СОЭ и СРБ в сочетании с периферическим артритом (рис. 1).

Для практический врачей остается актуальным вопрос — как определить прогноз у пациента с аксиальной формой SpA без повышенного уровня СРБ и со значительной степенью ограничения функциональной способности? В январе 2014 г. опубликованы результаты анализа лечения при всех формах SpA и время достижения основных целей терапии в клинических исследованиях и научных публикациях (рис. 2). В подавляющем большинстве исследований конечной точкой являлось купирование болевого синдрома по индексу BASDAI и уровня воспалительных

маркеров. Согласно полученным данным, для достижения значимого эффекта по индексу BASDAI необходима длительная терапия — не менее 6 мес. Только в 1 из 14 публикаций конечной точкой являлось изменение показателей подвижности позвоночника, которые отражены в комплексном индексе BASMI.

Экономические потери при ревматических заболеваниях определяются показателями нетрудоспособности, а также затратами на хроническое лечение. Эффективность и стоимость блокаторов TNF для применения согласно инструкции в клинических исследованиях рассчитаны многократно. Однако в условиях реальной клинической практики необходима адаптация этих данных, включая повышение указанных доз при недостаточном эффекте и снижении дозы при достижении ремиссии заболевания.

Представляют интерес данные обследования 195 пациентов, посетивших плановый прием ревматолога в университетской клинике г. Мадрида в период с октября 2010 по



Е.И. Гармиш

Е.А. Гармиш, к.м.н., отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Рациональное использование блокаторов фактора некроза опухоли при спондилоартритах: современные возможности

Продолжение. Начало на стр. 47.

Длительность терапии составляла в среднем более 3 лет. Снижение дозы при сохранении достигнутого эффекта проводилось у 25% пациентов в группах этанерцепта и адалимумаба и менее чем у 4% больных в группе инфликсимаба. Таким образом, значительная экономия годового бюджета лечения одного пациента возможна в случае уменьшения дозы биологического агента при сохранении ремиссии заболевания (табл.).

У одного больного АС, получавшего ранее терапию инфликсимабом и адалимумабом, доза этанерцепта составляла 50 мг в неделю на протяжении всего периода лечения. С целью достижения более стабильного эффекта через 4 мес терапии режим дозирования был изменен с 50 мг 1 раз в неделю на 25 мг 2 раза в неделю. У 2 пациентов с АС и хорошим эффектом от предыдущей терапии инфликсимабом частичная ремиссия

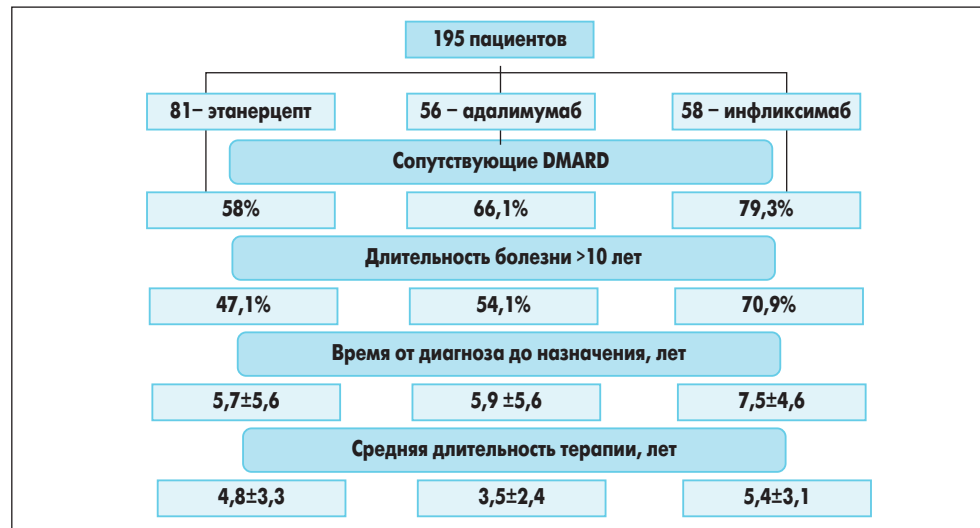


Рис. 3. Демографическая характеристика пациентов при первичном обследовании

	Режим введения	% пац	Доза	Интервалы между введениями
Этанерцепт	инструкция	16	25	2 р. в нед
		56,8	50	1 р. в нед
	↓	12,3	25	6,8±1,96 дней
	↓	14,8	50	10,4±1,44 дней (-1223,3 евро)
Адалимумаб	инструкция	69,6	40	1 р. в 2 нед
	↓	25	40	21,8±3,089 дней (-839,7 евро)
	↑	5,4	40	10,6±3,21 дней
Инфликсимаб	инструкция	27,6	3 мг/кг	1 р. в 8 нед
	↓	3,4	3 мг/кг	9±0,4 нед
	↑	69,0	4 мг/кг	7,8±0,41 нед (+1903,8 евро)

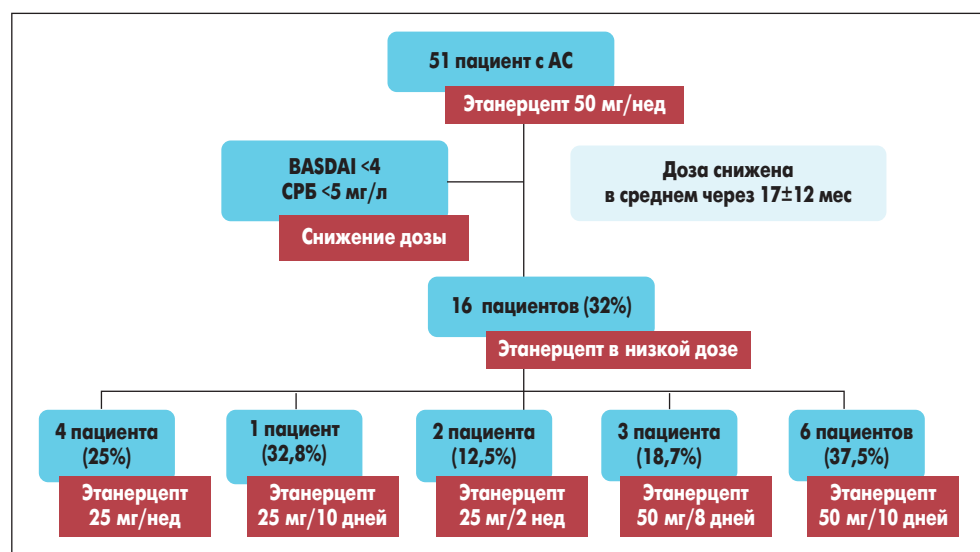


Рис. 4. Эффективность низких доз этанерцепта у пациентов с АС

В 2011 г. опубликованы данные по эффективности низких доз этанерцепта (С. Navarro-Compan et al.). В этом исследовании снижение дозы проводилось лечашим ревматологом при условии низкой активности заболевания, определенной как сочетание индекса BASDAI менее 4 и нормального уровня CRP. Это оказалось возможным у 16 пациентов из 51 (32%) с использованием различных схем снижения дозы (рис. 4). Эффективным было как уменьшение дозы до 25 мг в неделю, так и дальнейшее увеличение интервалов между инъекциями при применении данной дозы.

В настоящее время в нашем центре 6 пациентов с диагнозом SpA (3 – с АС, 3 – с ПсА) получают этанерцепт с максимальной длительностью наблюдения 9 мес.

по ASAS была достигнута при применении этанерцепта в течение 16 нед. У 3 пациентов с ПсА этанерцепт применялся в дозе 50 мг в неделю. На протяжении 16 нед у этих больных купированы аксиальные и суставные проявления.

Индивидуальный подход к назначению биологических агентов является перспективным способом привлечения большего количества пациентов к эффективному и долгосрочному лечению за счет частичного уменьшения стоимости терапии.

Статья напечатана при поддержке
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.
Корпорейшн» в Украине.

WUKENB0314019

О.А. Ошлянская, д.м.н., **Л.І. Омельченко**, д.м.н., профессор.

Сучасні імунологічні

Як було зазначено в наших попередніх повідомленнях, внаслідок зміни загальноприйнятої тактики лікування спостерігається певний патоморфоз ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА). Виявлені маркери несприятливого перебігу захворювання базуються на клініко-імунологічних асоціаціях і дозволяють обрати орієнтовну тактику лікування за клінічним симптомокомплексом (див. ст. в № 1 та 2 за 2014 р.).

Проте протягом останніх років продовжуються численні дослідження, які розширюють уявлення науковців щодо патогенезу ЮРА і є підставою для удосконалення методів його терапії.

Як відомо, в осіб з наявністю певних імунологічних особливостей, які формуються найчастіше у носіїв антигенів A1, A2, A28, B27, B40, DR5 системи HLA, будь-якими антигенними стимулами (біологічними, фізичними, хімічними) з більшою вірогідністю може бути індукований імунокомплексний запальний процес. Його клінічна реалізація відбувається завдяки мікроциркуляторним порушенням та формуванню дисбалансу біологічно активних речовин у тканинах-мішенях із надмірним синтезом простагландинів (ПГ), лейкотрієнів (ЛТ) (рис.).

Провідна сучасна гіпотеза розвитку ЮРА поєднує два основних напрями – клітинний та цитокіновий. Т-клітинна гіпотеза пояснює розвиток захворювання надмірною антигенспецифічною Т-клітинною відповіддю з накопиченням у синовіальній оболонці хворого активованих Т-лімфоцитів-хелперів-індукторів. Такі синовіальні CD4+ Т-клітини продукують прозапальні цитокіни, серед яких найважливіше значення мають певні інтерлейкіни (ІЛ) – ІЛ-2 та ІЛ-3, фактор некрозу пухлин (ФНП).

Цитокінова гіпотеза патогенезу ЮРА акцентує увагу на ролі у хронізації та прогресуванні запального процесу при ЮРА цитокінів, які є продуктами макрофагів, синовіоцитів А та фібробластів ушкодженої антигенами синовіальної оболонки (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП, макрофагальний та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючі фактори росту). Останні стимулюють синтез ПГ, металопротеїназ, експресію молекул адгезії, сприяють вивільненню компонентів системи комплементу. Крім того, ІЛ-6 індукуює гіперпродукцію гепатоцитами гострофазових білків (С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, α₂-антитрипсину, оромукоїду, церулоплазміну), гемопоез та остеокластогенез. ФНП поряд з посиленням ангіогенезу, прискорює формування панусу, як і ІЛ-1, підвищує експресію молекул адгезії, що є сигналом до активації проліферації та міграції лімфоцитів (Л), нейтрофілів (Н) та моноцитів (М), їх накопичення у вогнищі

запалення. Підвищення рівня сироваткового ФНП зумовлює зростання концентрації його циркулюючих розчинних рецепторів 1 і 2 типів, що скеровано на переривання запального процесу.

Безумовно, в організмі хворої дитини зазначені процеси відбуваються одночасно, причому темпи їх розвитку можуть бути різними, тому в якийсь період часу формується персональний імунологічний статус. Однак наявність певних клінічних особливостей у дітей з ЮРА свідчить, що у пацієнтів з різними його субтипами мають місце певні відмінності в імунофенотипі. Тому вважаємо за доцільне більш детально зупинитися на особливостях порушень у стані імунної системи у хворих на ЮРА залежно від клінічних особливостей перебігу хвороби.

Метою цієї роботи було визначення імунологічних особливостей при різних варіантах перебігу ЮРА на підставі ретроспективного аналізу даних історій хвороб.

Матеріали та методи

Протягом останніх 18 років проведено поглиблене дослідження імунологічних показників у 145 дітей з ЮРА.

Для оцінки стану гуморального імунітету оцінювалися результати визначення у сироватці крові вмісту провідних класів імуноглобулінів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та аутоантитіл (антифосфоліпідних (АФЛІП): антикардіоліпінних, антифосфатидилхолінових та антифосфатидилетаноламінових класу

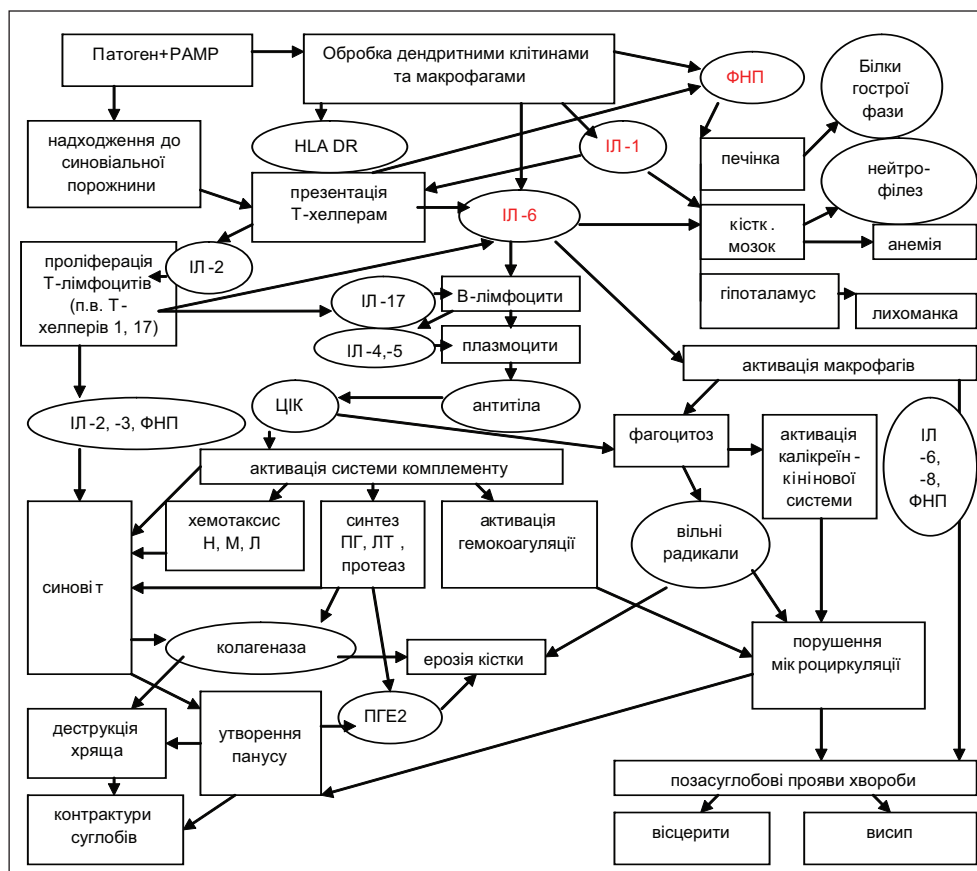


Рис. Узагальнена схема патогенезу ювенільних артритів