

Иммуногенность и анти-ФНО-терапия: влияние на эффективность и возможности коррекции

13 мая в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Международные и отечественные лечебно-диагностические стандарты для врача общей практики».

Доклад кандидата медицинских наук Дмитрия Леонидовича Федькова (кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев), прозвучавший в рамках мероприятия, был посвящен вопросам эффективности биологической терапии в ревматологической практике.

Д.Л. Федьков отметил, что применение биологических агентов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), является высокоэффективным методом лечения ревматологических заболеваний, однако проблема отсутствия ответа на терапию или снижения ее эффективности у некоторых пациентов остается нерешенной до сегодняшнего дня.

Отсутствие эффективности анти-ФНО-терапии может быть первичным и вторичным. Если на фоне лечения достичь необходимого результата не удается изначально, неэффективность расценивают как первичную. Потенциальными причинами первичной неэффективности могут выступать следующие факторы:

- 1) особенности патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания, в частности незначительная роль в реализации воспалительных реакций ФНО;
- 2) низкая биодоступность препарата (имеют значение масса тела и пол больного, наличие специфических антител и др.);
- 3) высокая иммуногенность лекарственного средства, полностью нивелирующая его действие;
- 4) наличие интеркуррентной патологии.

О вторичной неэффективности терапии идет речь, когда конечная точка достигнута (то есть заболевание становится контролируемым), однако при этом возникают побочные эффекты, требующие отмены препарата, либо наблюдается повышение активности заболевания, обуславливающее необходимость увеличения дозы лекарственного средства.

Очевидно, что эффективность ингибиторов ФНО имеет не классовый, а индивидуальный характер, поскольку представители этой группы обладают различными фармакокинетическими характеристиками, а также разной степенью иммуногенности.

Если рассматривать роль фармакокинетических свойств препарата, то следует вспомнить о существовании концепции «терапевтического окна», нижней границей которого служит минимально эффективная, а верхней — максимально безопасная концентрация лекарственного средства в плазме крови. Возможность поддержания плазменных концентраций препарата в рамках «терапевтического окна» зависит от его фармакокинетических характеристик. Ингибитор ФНО этанерцепт, вводимый в дозе 25 мг 2 раза в неделю, характеризуется гладким (синусоидальным) профилем концентрации. Следовательно, риск ее выхода за пределы «терапевтического окна» незначителен. Напротив, для другого представителя группы — инфликсимаба — характерен острокопечный профиль концентрации, что может увеличивать вероятность ее подъема выше лимита безопасности и падение ниже предела эффективности.

Этанерцепт также отличается от других ингибиторов ФНО и меньшей степенью иммуногенности, что определяется строением молекулы. Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой моноклональные антитела — химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб). Количество возможных эпитопов, к которым могут вырабатываться антитела, обуславливает общую иммуногенность. Так, к инфликсимабу и адалимумабу синтезируются 3 вида различных антител. Последние обладают особо выраженной способностью нейтрализовать терапевтическую эффективность агента, поскольку связываются с той частью его молекулы, которая тропна к ФНО. Сформировавшиеся малые иммунные комплексы (преимущественно IgG-димеры) достаточно медленно, на протяжении недель, выводятся из организма. Влияние антител на

терапевтическую эффективность адалимумаба продемонстрировано в работе G. Bartelds и соавт. (2011). Было показано, что среди пациентов с ревматоидным артритом (РА; n=272), которым адалимумаб вводили на протяжении 3 лет, антитела образуются в 28% случаев. При сопоставлении результатов лечения адалимумабом у пациентов с наличием (I группа) и отсутствием (II группа) антител оказалось, что в I группе низкая (DAS28 <3,2) и минимальная (DAS28 <2,6) активность заболевания отмечалась в 13 и 4% соответственно, тогда как во II группе — в 48 и 34% соответственно (p<0,05 для обоих сравнений). Кроме того, у больных с образовавшимися антителами адалимумаб гораздо чаще отменяли вследствие неэффективности проводимой терапии (относительный риск 3,0; 95% доверительный интервал 1,6–5,5; p=0,001). В целом на основании результатов исследования был сделан вывод, что образование антител к адалимумабу приводит к более частому/раннему прекращению терапии, а также ассоциируется с более высокой активностью РА и меньшей вероятностью наступления ремиссии.

C. Plascencia и соавт. (2012) установили, что у больных с антителами к инфликсимабу препарат отменяли в среднем через 4,25 года, тогда как у пациентов, у которых антитела не обнаруживались, терапия продолжалась в среднем 8,2 года (p=0,01). По данным C. Plascencia и соавт. (2011), которые определяли значение индекса ASDAS на фоне терапии инфликсимабом у больных с анкилозирующим спондилоартритом (АСА), активность заболевания в любой момент лечения (через 6 мес, 1 год, >4 лет) была выше при наличии антител к препарату. Согласно данным E. Discougar и соавт. (2011) медиана длительности терапии инфликсимабом при условии отсутствия антител составляет 16,0 мес, а в случае их наличия — 9,5 мес.

Необходимо отметить, что эффективность биологического агента определяется также титром образовавшихся к нему антител. Так, при низком значении этого показателя инактивируются не все участки молекулы, ответственные за связывание цитокинов. В результате клиническая эффективность препарата, если и снижается, то частично.

Исходя из этих представлений, было предложено 2 пути повышения эффективности биологической терапии. Один из них сводится к комбинации анти-ФНО-терапии с препаратами базисной терапии (в частности — с метотрексатом) для снижения продукции цитокинов. Другой путь заключается в интенсификации терапии ингибитором ФНО (увеличение дозы и/или частоты введений), однако вопрос о целесообразности такой стратегии остается открытым. Эффективность интенсификации терапии ФНО оценивали в исследовании с участием больных АСА, получавших инфликсимаб, и пациентов с псориазом, которым была назначена терапия адалимумабом. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в случаях, когда недостаточная эффективность биологических агентов вызвана образованием антител, ее невозможно преодолеть повышением дозы или частоты введений препарата.

В отличие от адалимумаба и инфликсимаба этанерцепт при образовании к нему антител не утрачивает терапевтической эффективности. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования этанерцепта у пациентов с псориазом. Оказалось, что на протяжении всего периода наблюдения (12, 24, 36, 48, 60 и 72 нед) эффективность этанерцепта (ответ по PASI 50 и 75) не зависела от наличия/отсутствия антител к нему. О клинической значимости

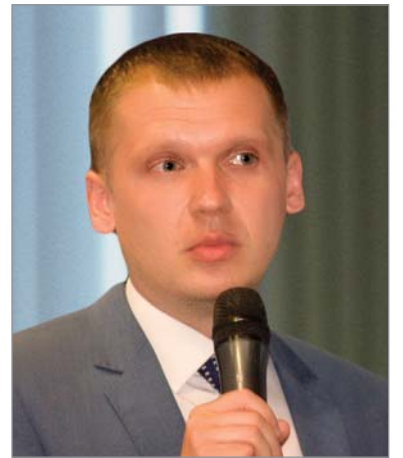
этого феномена косвенно свидетельствуют результаты исследования DART, в котором сопоставляли эффективность терапии этанерцептом, адалимумабом и инфликсимабом. Было показано, что среди пациентов, получавших этанерцепт, доля лиц, требовавших увеличения дозы препарата, составляла 2,5%, тогда как на фоне лечения адалимумабом и инфликсимабом частота случаев интенсификации терапии достигала 9,6 и 35,0% соответственно (p<0,001). Доля пациентов, которым увеличивали дозу базисного препарата и/или глюкокортикоида, составила 19% в группе этанерцепта, 28% (p=0,022) — в группе адалимумаба и 47% (p<0,001) — в группе инфликсимаба. Таким образом, лечение этанерцептом достоверно реже, чем лечение адалимумабом или инфликсимабом, требует интенсификации терапии.

Это важный момент, поскольку увеличение дозы ингибитора ФНО ведет к резкому удорожанию лечения. Например, у больных с РА повышение дозы биологического агента ассоциируется с увеличением общих расходов (на 54–72%) и расходов на медикаменты (на 67–75%). Однако даже при необходимости интенсификации терапии этанерцепт демонстрирует более привлекательные фармакоэкономические характеристики. Так, если увеличение дозы адалимумаба и инфликсимаба повышало стоимость анти-ФНО-терапии на 27–43% и 6–75% соответственно, то аналогичный показатель для этанерцепта не превышал 19%. Также для больных, получающих более высокие дозы этанерцепта, меньшей оказалась и общая стоимость терапии (Moos et al., 2013).

Антитела, образующиеся при лечении биологическими агентами, могут не только влиять на их клинические эффекты, но и обуславливать ряд нежелательных реакций: развитие анафилактики, феномена Артюса и сыпороточной болезни. Действительно, у пациентов с РА, получающих инфликсимаб, повышается частота инфузионных реакций, которые в 10,5% случаев связаны с образованием антител к этому препарату. Аналогичная закономерность наблюдается и у больных, которые получают инфликсимаб по другим показаниям. При введении этанерцепта вероятность инфузионных реакций ниже.

Докладчик коснулся и вопроса о возможном повышении риска артериальных и венозных тромбозов на фоне анти-ФНО-терапии. Теоретически иммунные комплексы, которые состоят из биологического агента и антител, могут, повышая свертываемость крови, увеличивать риск развития тромбозомболических осложнений (ТЭО). Некоторые авторы (N. Petitrain et al., 2009; S. Virupannavar et al., 2010) сообщают о ТЭО у пациентов, получавших анти-ФНО-терапию. Тем не менее после поправки на другие факторы, потенциально способствующие возникновению тромбоза, связь риска ТЭО и наличия антител к биологическим агентам не подтвердилась. Эти выводы в полной мере относятся и к этанерцепту.

Низкий риск развития реакций на введение препарата, более высокая вероятность сохранения терапевтической эффективности на протяжении всего срока лечения и благоприятные фармакоэкономические характеристики этанерцепта являются важными преимуществами, что следует учитывать при выборе ингибитора ФНО. Данные особенности этанерцепта определяют более высокую приверженность пациентов к такому лечению по сравнению с аналогичным показателем на фоне использования других препаратов для анти-ФНО-терапии. Это подтвердили результаты анализа шведского регистра ARTIS и



Д.Л. Федьков

рандомизированного клинического исследования OSCAR, в которых изучали эффективность анти-ФНО-терапии у пациентов с РА и псориазом. Длительность наблюдений составляла около 5 лет. В обоих исследованиях отмена этанерцепта происходила достоверно реже, чем в сравнении с инфликсимабом и адалимумабом.

Результаты изучения иммуногенности ингибиторов ФНО способствовали попыткам разработки алгоритма, направленного на преодоление первичной/вторичной неэффективности биологической терапии. Необходимо принять во внимание следующее:

- 1) клинический ответ на биологические агенты обусловлен комплексом различных факторов;
- 2) иммуногенность препарата является лишь одним из множества механизмов, снижающих эффективность биологического агента, необходимо определять концентрации действующего вещества в плазме крови, а также наличие и титр антител к препаратам. Однако даже использование такого подхода не гарантирует достижения терапевтической эффективности в 100% случаев.

В соответствии с результатами измерения концентраций препарата и антител у больных с недостаточной эффективностью биологической терапии выделяют 4 распространенные ситуации.

1. *Концентрация препарата оптимальная, антитела отсутствуют.* В таком случае основной вопрос сводится к тому, вовлечен ли в патологический процесс ФНО. Если неинфекционная природа воспаления подтверждается, биологический агент следует заменить на базисный препарат. Если же воспаление является инфекционным, необходимо выявить и лечить сопутствующее заболевание.

2. *Концентрация препарата оптимальная, антитела обнаруживаются.* Объяснением полученного результата может быть наличие нейтрализующих антител либо ложноположительный результат иммуноферментного анализа. Необходимо определить уровень препарата и нейтрализующих антител. При отсутствии каких-либо изменений тактика должна быть аналогична описанной в пункте 1.

3. *Концентрация препарата снижена, антитела отсутствуют.* Скорее всего, по каким-либо (неиммунологическим) причинам снижена биодоступность агента, преодолеть которую можно, увеличив его дозу или кратность введений.

4. *Концентрация препарата снижена, антитела обнаруживаются.* Биодоступность агента уменьшена из-за его иммуногенности. Оптимальная тактика в этой ситуации — переход на другой ингибитор ФНО с более благоприятным иммунологическим профилем (например, этанерцепт).

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья напечатана при поддержке

Представительства

«Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKENB0315027



**ЕНБРЕЛ працює інакше:
це сприяє довготривалим перевагам в ефективності
при лікуванні Ваших пацієнтів**



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природніх рецепторів ФНП^{1,2}**

**Немає потреби нарощувати дозу
або збільшувати частоту прийому
препарату^{1,2}**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел.
Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional
comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists.
J Pharmacol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися
у Представництво «Файзер Ейч.
Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03608,
м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50



Енбрел® (етанерцепт, рекомбінантний хімерний білок р75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненому шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ін'єкцій №4 у пластиковому контейнері.

Коротка інструкція для медичного застосування.
Покази до застосування. Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповідь на базисну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування важкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом; поліартрикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата; псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базисну терапію; важкий активний анкілозуючий спонділіт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії; помірний або важкий бляшковий псоріаз з протипоказами та непереносимістю іншої системної терапії або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного важкого бляшкового псоріазу у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Спосіб застосування та дози:** препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хвилин). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псоріазі аналогічно, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два рази в тиждень не більше 12 тижнів. При поліартрикулярному ювенільному ідеопатичному артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. **Побічна дія:** Інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатитах В та С, злоякісних новоутвореннях та гематологічних порушеннях в анамнезі, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** сумісне застосування з анакірою, абатацептом та сульфалазином не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Етанерцепт - хімерний білок рецептора фактора некрозу опухолі людини та р75Fc, отриманий по технології рекомбінантої ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне свідоцтво №. UA/13011/01/01 від 03.07.2013

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.