

Формирование фармакорезистентности и ее влияние на долговременную эффективность ингибиторов ФНО

По материалам научно-практической конференции «Прогнозирование и предупреждение осложнений течения и фармакотерапии ревматических заболеваний» (20-21 октября, г. Киев)

Тема фармакорезистентности к ингибиторам фактора некроза опухоли альфа (ФНО) постепенно приобретает все большую практическую значимость для украинских врачей в связи с увеличением частоты применения биологических агентов в лечении ревматических заболеваний. И хотя этот показатель в нашей стране пока не сопоставим с показателем европейских стран, в ряде ситуаций уже встает вопрос о коррекции терапии у пациентов, которые начали получать биологические препараты несколько лет назад.



Как предотвратить снижение или потерю эффективности биологической терапии, какими алгоритмами пользоваться, если врач столкнулся с данной проблемой, и какие препараты выбирать на различных этапах лечения — эти и другие вопросы рассмотрел в своем выступлении **главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.**

— За последние три года в Украине сделан серьезный шаг вперед в области применения биологических препаратов в лечении ревматических заболеваний, и если

еще совсем недавно наиболее актуальными были вопросы оптимальных режимов их применения, то сегодня нередко встает вопрос о дальнейшем ведении пациентов с недостаточным ответом на терапию.

В настоящее время выделяют два вида неэффективности биологических лекарственных средств: первичную и вторичную. При первичной неэффективности терапии пациенты изначально не достигают клинической ремиссии или не ощущают улучшения течения заболевания, что связано часто с ФНО-независимым патогенезом заболевания или очень быстрой выработкой антител (АТ) к препаратам. Вторичная неэффективность констатируется, если после достижения клинического ответа на лечение в дальнейшем наблюдается его снижение/потеря (возникают рецидивы, ухудшается течение заболевания на фоне анти-ФНО-терапии, появляется необходимость в увеличении дозы) или развиваются побочные эффекты, которые служат причиной отмены терапии.

Вторичную эффективность/неэффективность биологического препарата эксперты предлагают оценивать двумя путями: с помощью определения концентрации препарата в сыворотке крови и определения наличия и титра АТ к нему. Стабильность концентрации действующего вещества в крови во многом определяет также его безопасность. Соответственно, наиболее предпочтительными для применения являются биологические препараты, концентрация которых в крови остается достаточно стабильной, и, как показывают данные исследований, ингибиторы ФНО отличаются друг от друга в этом отношении. Так, риски достижения пределов эффективности и безопасности наиболее велики для инфликсимаба. Колебания концентрации этого препарата из-за больших интервалов между введениями и высоких пиковых концентраций могут выходить за пределы верхней и нижней границ терапевтического окна, что увеличивает риски возникновения побочных эффектов и потери эффективности лечения. В отличие от инфликсимаба этанерцепт демонстрирует гладкий профиль колебаний концентрации, что может объяснять лучший профиль безопасности и низкую вероятность снижения эффективности терапии.

Рассматривая вторую возможную причину снижения или потери эффективности биологических агентов — иммуногенность, следует отметить, что согласно наиболее распространенной и понятной версии вероятность образования АТ во многом зависит от структуры препаратов. Биологические препараты в зависимости от наличия и доли в молекуле чужеродного белка делятся на химерные мышино-человеческие АТ (содержат до 25% мышиного белка — например, инфликсимаб, ритуксимаб); гуманизированные (до 5% мышиного белка — тоцилизумаб, цертолизумаб); полностью человеческие (не содержат чужеродный белок — адалимумаб, этанерцепт, голimumаб). Именно на чужеродный мышиный антиген вырабатываются в первую очередь АТ, которые в зависимости от типа связи с ингибитором ФНО делятся на нейтрализующие и не нейтрализующие.

Нейтрализующие АТ связываются с активной частью ингибиторов ФНО (такие АТ вырабатываются часто к инфликсимабу), не нейтрализующие — фиксируются к другим частям препарата (характерны для этанерцепта). Данная теория позволяет сегодня в некоторой мере объяснить связь между наличием АТ и эффективностью или неэффективностью биологических препаратов, хотя результаты изучения спектра АТ у пациентов, получающих биологические агенты, продемонстрировали неоднозначность этой

проблемы. Оказалось, что АТ вырабатываются не только к активному центру, но и к неактивным частям молекул ингибиторов ФНО, а также к конгломератам, которые образуют препараты. Кроме того, на риск уменьшения или потери эффективности лечения влияет не только сам факт появления АТ, но и их концентрация в крови.

Если оценивать ингибиторы ФНО с точки зрения обеспечения стабильности концентрации в крови и выработки АТ (частота появления и вид АТ), то наиболее предпочтительным выглядит этанерцепт, для которого характерна меньшая иммуногенность по сравнению, например, с инфликсимабом и адалимумабом. В экспериментах *in vitro* и клинических исследованиях показано, что в отличие от этих препаратов образование АТ на фоне применения этанерцепта происходит крайне редко, количество образующихся АТ небольшое и они не влияют на эффективность лечения, поскольку не взаимодействуют с его активным центром (E.S. Keystone, 2004; M.K. De Vries, 2009; S. Tuiring, 2007). В то же время применение инфликсимаба обуславливает появление АТ в 29-43% случаев, что приводит к уменьшению или потере клинического ответа (G.S. Wolbink et al., 2009). Несколько лучшие результаты получены для адалимумаба, однако частота выработки АТ и снижения эффективности терапии на фоне использования данного препарата также достаточно высока (G.M. Bartels et al., 2011). Кроме того, показано, что выработка АТ к инфликсимабу связана с развитием побочных эффектов: у 10,5% пациентов появление инфузионных реакций связано с наличием АТ (Pascual-Salcedo et al., 2011). У пациентов, получающих терапию другими ингибиторами ФНО, взаимосвязь между выработкой АТ и реакциями на введение не выявлена.

Предполагается, что побочные реакции на введение инфликсимаба связаны с образованием нерастворимых больших комплексов АТ и препарата с участием комплемента, которые вызывают синдром активации макрофагов. В то же время для других ингибиторов ФНО характерно образование менее крупных комплексов, которые фагоцитируются макрофагами (C. Duburque, 2003; S. Swanson, 2014).

В настоящее время предложены два пути снижения титра АТ и риска потери эффективности терапии ингибиторами ФНО. Один из них — это применение ингибиторов ФНО в комбинации с метотрексатом (МТ), который снижает выработку АТ к биологическим препаратам. На основании данных клинических исследований, показавших эффективность такого подхода, рекомендовано применять

ЕНБРЕЛ працює інакше: це сприяє довготривалій перевазі в ефективності при лікуванні Ваших пацієнтів

ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНО – імітує дію природних рецепторів ФНО^{1,2}

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

- Розчинний рецептор ФНО
- Зручний спосіб уведення

ЕНБРЕЛ етанерцепт

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел. Реєстраційне посвідчення ІА/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 зверніться у Представництво «Файр Ейч», С.П. Корпорейшн в Україні, 03508, м. Київ, вул. Амосова 12, Тел: (044) 291-60-50

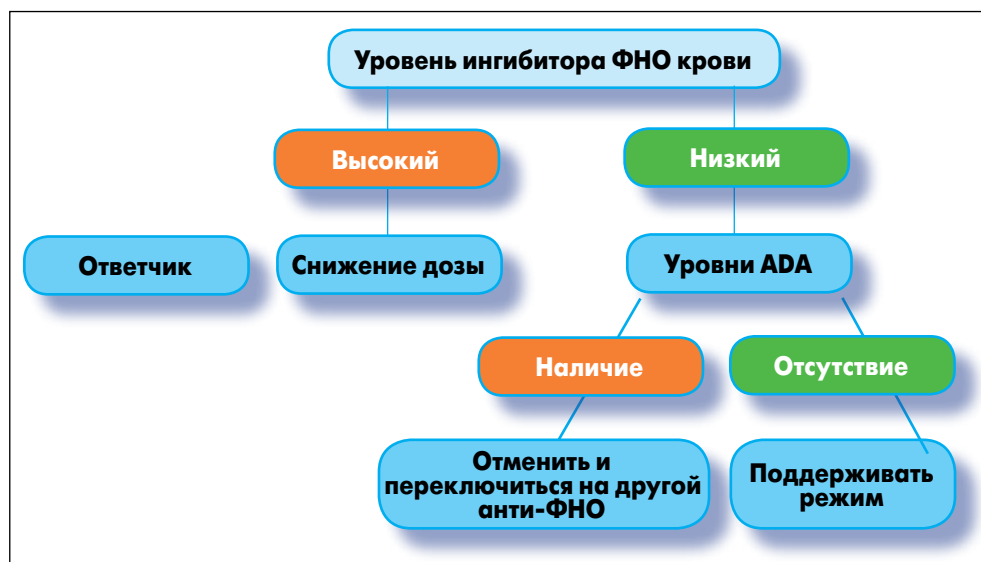


Рис. 1. Алгоритм оценки клинической эффективности ингибиторов ФНО



Рис. 2. Алгоритм принятия решений у пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии

почти все ингибиторы ФНО в сочетании с МТ в оптимальных дозах.

Второй путь повышения эффективности биологической терапии – ее интенсификация (увеличение дозы препарата, уменьшение интервала между дозами) или перевод на другой препарат.

Однако на сегодня накоплено недостаточно данных, которые позволяли бы утверждать, что эти шаги обеспечат улучшение результатов лечения у всех пациентов, принимающих ингибиторы ФНО. Показано, что уменьшение интервала между введением доз инфликсимаба и адалимумаба приводит к повышению эффективности терапии только в 25 и

15% случаев соответственно у пациентов с наличием АТ к этим препаратам (С. Plasencia, 2012; S.P. Menting, 2014). Таким образом, сокращение интервалов между введением доз биологического препарата с целью повышения эффективности терапии может быть полезным только при отсутствии АТ. Тем не менее в клинической практике достаточно часто используют интенсификацию терапии биологическими агентами и, как показывают результаты непрямого сравнительного анализа, проведенного R. Moorts и соавт. (2011, 2013), потребность в этом наиболее часто возникает у пациентов, получающих инфликсимаб. Несколько реже приходится прибегать

к интенсификации лечения при применении адалимумаба, а наиболее благоприятный показатель продемонстрировал этанерцепт. Что касается переключения на другой ингибитор ФНО, то эффективность данного подхода во многом зависит от наличия АТ и ответа на предыдущую терапию.

На сегодняшний день для оценки ответа на биологическую терапию и для определения тактики ведения пациентов с первичной и вторичной неэффективностью препаратов разработаны ориентировочные алгоритмы (рис. 1, 2). Однако следует понимать, что определение концентрации препаратов в крови и титра АТ помогает прояснить причины неэффективности терапии только у части пациентов, а окончательные рекомендации по ведению таких больных пока что находятся в стадии разработки.

Безусловно, интенсификация терапии и замена препаратов приводят к дополнительному увеличению расходов на лечение, которые изначально достаточно высоки по сравнению со стандартной базисной терапией ревматических заболеваний. Соответственно, расходы на терапию в сумме оказываются наиболее высокими при использовании инфликсимаба и наименьшими – при применении этанерцепта (R. Moorts et al., 2013).

Все перечисленные факторы – эффективность биологических агентов, профиль безопасности, переносимость, частота потребности в изменении терапии – в итоге влияют на приверженность пациентов к лечению и, соответственно, на его результаты. Какой из ингибиторов ФНО обеспечивает наибольшую приверженность пациентов к лечению – ответ на этот вопрос получен при анализе результатов регистров. В крупном датском регистре DANBIO, в котором на протяжении 10 лет оценивали частоту приема и отмены биологических агентов, показано, что среди ингибиторов ФНО наибольшая частота удержания на терапии (в течение 4 лет) и наименьшая частота отмены характерны для этанерцепта. Подобные результаты получены и в регистре LORHEN: на протяжении

3 лет лучше всего сохраняли приверженность к лечению пациенты, принимавшие этанерцепт, несколько худшие результаты получены для адалимумаба, и наиболее низкий показатель зарегистрирован в группе инфликсимаба. По результатам регистра BIOBADASTER этанерцепт продемонстрировал также наиболее низкую частоту развития побочных эффектов по сравнению с адалимумабом и инфликсимабом.

На основании вышеизложенного профессор О.Б. Яременко сделал следующие выводы: – клинический ответ на терапию биологическими агентами является многофакторным, и иммуногенность препаратов – лишь один из механизмов, объясняющий их неэффективность;

– появление АТ к биологическому препарату может являться причиной снижения концентрации действующего вещества в крови, уменьшения выраженности клинического ответа на терапию, увеличения риска побочных эффектов на введение препарата и в итоге – снижения приверженности больных к лечению;

– применение МТ в комбинации с биологическими агентами снижает вероятность образования АТ к блокаторам ФНО;

– следует учитывать, что в отличие от других ингибиторов ФНО для этанерцепта не продемонстрирована связь между наличием АТ и ухудшением результатов лечения;

– как показывает практика, приверженность к терапии уменьшается с течением времени для всех ингибиторов ФНО;

– правильный выбор биологического препарата с наименьшим риском образования АТ и развития побочных эффектов будет способствовать увеличению длительности и улучшению результатов лечения.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана при поддержке представительства

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

WUKENB0316035

Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись