

Блокатори ФНО в ліченні ревматических захворювань

Использование биологических препаратов в ревматологии положило начало эпохе иммунобиологической терапии, обеспечившей прорыв в лечении таких тяжелых заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА). Одним из последних таких препаратов стал блокатор фактора некроза опухоли α (ФНО) голимумаб (Симпони®). Об индивидуальных особенностях голимумаба и возможностях, связанных с его применением в лечении иммуноопосредованных артритов, рассказал в ходе своего выступления **главный внештатный ревматолог МЗ Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.**



— На протяжении последних лет основные усилия по усовершенствованию терапии блокаторами ФНО были направлены на повышение удобства использования препаратов, сокращение частоты инъекций, оптимизацию режима дозирования, улучшение переносимости инъекций. С этой целью разработчики новых блокаторов ФНО стремились повлиять на такие свойства препаратов, как аффинность (прочность связывания с биологической мишенью), стабильность, растворимость и иммуногенность (способность индуцировать синтез аутологических антител). Особое внимание сегодня уделяется снижению уровня иммуногенности биологических агентов, которая в значительной степени влияет на их эффективность и безопасность. Степень иммуногенности (т.е. тип и количество синтезируемых антител) зависит от строения и индивидуальных свойств биологических препаратов.

Например, применение инфликсимаба — химерного моноклонального антитела, содержащего часть мышинового антитела, приводит к выработке большего количества аутологических нейтрализующих антител по сравнению с представителями другого типа блокаторов ФНО — полностью человеческими моноклональными антителами. К последним относятся адалимумаб и голимумаб. В строении и технологии получения этих двух агентов имеются существенные различия. Адалимумаб — антитело, полученное рекомбинантным путем с применением технологии фагового дисплея, а голимумаб синтезирован с использованием трансгенного животного (мыши), способного синтезировать полностью человеческие антитела в живом организме, что обеспечивает правильность их 3D структуры.

Использование принципиально нового подхода в создании голимумаба привело к значительному снижению иммуногенности молекулы препарата и, соответственно, уменьшению риска выработки аутологических нейтрализующих антител, которые оказывают влияние на его фармакокинетику, эффективность и безопасность. Благодаря этим свойствам молекулы голимумаба терапевтический эффект сохраняется как минимум до 256 недель его применения, что продемонстрировано в клинических исследованиях (J. Smolen, 2012).

Особенности фармакокинетики голимумаба также определяют длительное (более 35 дней) присутствие действующего вещества в крови. Таким образом, препарат обеспечивает продолжительный (не менее 1 месяца) терапевтический эффект. Технология производства голимумаба позволила получить препарат с удобной частотой применения — 1 раз в месяц подкожно, что также является важным преимуществом перед другими блокаторами ФНО — этанерцептом, адалимумабом,

цертолизумабом. Важно, что для голимумаба характерна высокая стабильность, о чем свидетельствует его высокая устойчивость к образованию агрегатов в течение всего срока хранения даже при высоких концентрациях в суспензии (D. Shealy, 2010).

В настоящее время голимумаб зарегистрирован для применения в дозе 50 мг подкожно в комбинации с метотрексатом при умеренном и тяжелом РА у взрослых пациентов с неэффективной предыдущей терапией базисными противовоспалительными препаратами, включая метотрексат, а также при тяжелом, активном и прогрессирующем РА у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом. Голимумаб в дозе 50 мг подкожно показан также пациентам с тяжелым активным АС и неудовлетворительным ответом на стандартную терапию. В такой же дозе голимумаб в монотерапии или в комбинации с метотрексатом рекомендован для лечения активного и прогрессирующего ПсА у взрослых.

Эффективность и безопасность голимумаба в лечении РА была изучена в трех клинических исследованиях — GO-BEFORE, GO-FORWARD и GO-AFTER. Данные, полученные в первых двух исследованиях, позволяют сделать вывод, что голимумаб в комбинации с метотрексатом более эффективен по сравнению с монотерапией метотрексатом в улучшении состояния пациентов по критериям ACR50 и ACR20. Кроме того, в исследовании GO-BEFORE на фоне терапии голимумабом отмечено замедление костно-хрящевой деструкции по данным рентгенологического обследования. В исследовании GO-AFTER терапия голимумабом приводила к улучшению состояния (достижение критерия ACR50) у пациентов, ранее получавших хотя бы одну дозу другого блокатора ФНО, который был отменен в связи с неэффективностью или непереносимостью.

Во всех трех исследованиях использование голимумаба приводило к большей по сравнению с плацебо частоте достижения ремиссии по DAS28 на 24-й неделе лечения. Доказано также, что лечение с применением голимумаба способствует улучшению самочувствия больных РА (самооценка продуктивности проводилась на 24-й неделе терапии с использованием опросника ВАШ). Согласно обобщенным данным трех вышеуказанных исследований использование голимумаба приводит к значительному сокращению количества дней нетрудоспособности пациентов с РА (Kay et al., 2013).

Эффективность голимумаба в лечении активного АС была продемонстрирована в исследовании GO-RAISE, в котором наблюдали значительно более частое по сравнению с плацебо улучшение симптомов заболевания (достижение критерия ASAS 20, то есть улучшение минимум на 20%), увеличение подвижности позвоночника по некоторым показателям индекса BASMI и самочувствия по данным опросника ВАШ.

В исследовании GO-REVEAL с участием пациентов с активным ПсА были получены особенно впечатляющие результаты применения голимумаба. Так, частота достижения улучшения по критерию ACR20 у больных, получавших голимумаб, превысила таковую в группе плацебо в 4–6 раз. Не менее важно получение данных о том, что голимумаб, в отличие от некоторых других блокаторов ФНО, высокоэффективен в лечении дактилита и энтезита у пациентов с ПсА. Кроме того, голимумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении влияния на кожные и ногтевые проявления псориаза.

На основании данных, полученных в исследованиях с голимумабом, были сделаны выводы о том, что голимумаб хорошо переносится как при краткосрочном, так и при долгосрочном применении; его профиль безопасности в целом сопоставим с таковым

плацебо; не было отмечено ни одной серьезной реакции в месте инъекций, которая привела бы к прекращению лечения.

Таким образом, более широкое внедрение голимумаба в клиническую практику поможет улучшить переносимость и обеспечить большее удобство проведения иммунобиологической терапии у пациентов с иммуноопосредованными артритами, то есть достичь тех целей, которые преследуются сегодня при создании новых биологических агентов.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Елена Алексеевна Гармаш в ходе выступления поделилась собственным опытом модификации дозовых режимов при назначении блокаторов ФНО, представив результаты лечения пациентов с серонегативным спондилеоартритом.



— За период 2007–2015 гг. в отделении некоронарогенных заболеваний сердца были пролечены с использованием блокаторов ФНО 32 пациента с тяжелым течением АС (28 больных) и ПсА (4 больных) со средней длительностью заболеваний 7,8 года. У всех пациентов имели место аксиальные проявления, у 18 — периферический артрит с выраженным болевым синдромом, несмотря на предыдущее лечение базисными препаратами. О тяжести состояния больных свидетельствовало наличие рентгенологических признаков сакроилеита, ограничение подвижности грудной клетки и таза в 100% случаев (у 30% пациентов — IV рентгенологическая стадия), ограничение подвижности позвоночника у 90% пациентов (в 50% случаев — ограничение во всех отделах позвоночника — индекс BASMI >4).

Учитывая высокую стоимость иммунобиологической терапии, которая стала для этих пациентов «терапией отчаяния», отбор больных проводился очень тщательно, строго на основании наличия критериев, указывающих на высокую вероятность получения эффекта от применения блокаторов ФНО. По данным зарубежной литературы, положительный терапевтический эффект блокаторов ФНО в лечении иммуноопосредованных артритов наблюдается только при наличии активного воспаления, о котором могут свидетельствовать высокий уровень СРБ (>10 мг/л) и/или воспалительные изменения на МРТ (очаги костного отека) крестцово-подвздошных сочленений или позвоночника. Необходимо подтверждение наличия активного воспаления с помощью МРТ обусловлена тем, что у пациентов с АС, даже при значениях индекса BASDAI >4, иногда трудно определить, связаны ли выраженная боль и другие симптомы с активным воспалением, или же их проявление обусловлено дегенеративными изменениями, включая грыжи межпозвоночных дисков. Поэтому всем пациентам, прошедшим отбор для терапии блокаторами ФНО, определяли уровень СРБ, а при отсутствии его повышения проводили МРТ крестцово-подвздошных сочленений и в ряде случаев — позвоночника. Следует отметить, что признаки активного воспаления на МРТ удавалось найти даже у пациентов со значительной (10–25 лет) длительностью заболевания и IV стадией сакроилеита.

В ходе лечения не у всех пациентов удалось провести полнотазовую терапию блокаторами ФНО и полный курс лечения. Так, часть пациентов (4 человека) по разным причинам получали только половину расчетной дозы инфликсимаба (2,5 мг/кг). В 50% случаев была проведена индукция ремиссии, т.е. трехкратное инфузионное введение препарата, что было обусловлено высокой

стоимостью терапии. После этого пациенты получали препарат в соответствии с инструкцией по применению, т.е. каждые 8 недель в течение 12 мес. После 12 мес и по настоящее время продолжили лечение 4 пациента, которые получили инфликсимаб 1 раз в 16 недель, а в последние два года — 1 раз в 24 недели.

В процессе лечения у больных существенно увеличилась подвижность позвоночника, грудной клетки. При этом степень восстановления подвижности позвоночника зависела от длительности заболевания: индекс BASMI 0 достигали только пациенты с длительностью заболевания ≤ 4 лет. Однако в целом на фоне проведения терапии блокаторами ФНО более чем в 2 раза возросло количество пациентов с индексом BASMI 0. Наиболее динамичными были показатели шейной ротации и экскурсии грудной клетки; наиболее торпидными — показатели латеральной и люмбальной флексии, что является подтверждением того, что на поздних стадиях заболевания крайне трудно добиться восстановления подвижности в поясничном отделе позвоночника. У всех больных, получавших блокаторы ФНО, наблюдалось выраженное уменьшение проявлений болевого синдрома, а в 87% случаев был достигнут индекс BASDAI 50.

Полученные нами результаты лечения блокаторами ФНО превышают результаты, полученные в клинических исследованиях, что, предположительно, связано с очень тщательным отбором пациентов для проведения терапии.

В среднем удержание достигнутого эффекта наблюдалось в течение 16 мес. У 30% пациентов оно было коротким — 2–10 мес. Но у 2/3 пролеченных больных отмечали длительный эффект — от 1 до 4 лет. У двоих пациентов с ПсА после проведения индукции ремиссии эффект удерживался в течение 4 лет. Наилучшее удержание достигнутого эффекта наблюдалось у пациентов с периферическим артритом, которые после инфузии блокатора ФНО продолжали принимать стандартную базовую терапию в адекватных терапевтических дозах.

Таким образом, изменение дозового режима в индивидуальном порядке с учетом различных факторов, в том числе финансовых возможностей, позволило провести эффективное лечение тяжелым больным со спондилеоартритом, для которых применение биологических препаратов стало последним шансом на возвращение к активному образу жизни. Отмечу, что, по данным FDA, постмаркетинговые изменения доз лекарственных средств, зарегистрированных на протяжении 1980–1999 гг., происходили в 21% случаев. Клинический опыт свидетельствует о том, что в реальной практике оптимальные дозы препаратов нередко зависят от индивидуальных особенностей пациентов, и модификация дозовых режимов не только возможна, но и в ряде случаев необходима, поскольку она всегда осуществляется в пользу больных. Поэтому во всем мире в настоящее время проводятся исследования, в которых изучаются возможности индивидуальных модификаций доз биологических агентов с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических свойств.

Доклады, в которых обсуждались вопросы, связанные с проведением биологической терапии, продемонстрировали, что в Украине накапливается ценный практический опыт применения иммунобиологических препаратов в ревматологии. Это позволяет надеяться, что в будущем, в условиях страховой медицины, гораздо большее количество украинских пациентов с иммуноопосредованными артритами смогут получать эффективную, высококвалифицированную медицинскую помощь для сохранения высокой социальной активности и трудоспособности.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

РНАУ/ВЮ/0415/0001

