

Биологическая терапия — новая эра



В рамках Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (г. Киев, 21-22 октября) ведущие отечественные и зарубежные специалисты представили вниманию участников информацию о перспективных направлениях в диагностике и лечении ревматологических заболеваний (РЗ).



С докладом «Обоснование выбора и предупреждение осложнений биологической терапии» на мероприятии выступил академик НАМН Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Терапия», директор Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, руководитель Украинского ревматологического центра МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко.

— В настоящее время около 500 тыс. украинцев (6% от общего количества госпитализированных за 2009 г.) страдают различными РЗ. Особое значение в сложившейся ситуации отводится внедрению современных высокоэффективных методик лечения этого контингента пациентов. К таким методам, в частности, относится биологическая терапия (БТ), позволяющая предотвратить потерю работоспособности у 20% больных. Этот вид лечения обеспечивает достоверное снижение показателей временной нетрудоспособности на 45% и повышение уровня трудоустраиваемости на 10%. Доказано, что применение биологического агента в комбинации с метотрексатом (МТ) приводит к предупреждению полной нетрудоспособности и/или инвалидности у 20% пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) по сравнению с монотерапией МТ. Таким образом, БТ позволяет существенно снизить как прямые, так и косвенные финансовые расходы в каждом случае РЗ, особенно с учетом того, что 56% стационарных больных РА имеют абсолютные или относительные показания к назначению биологических препаратов (БП) (М.Ю. Тельных, 2008).

Синтезированные к настоящему времени блокаторы фактора некроза опухоли (TNF) α представлены моноклональными антителами, среди которых в зависимости от процентного содержания в них мышинового белка выделяют мышинные (100%), химерные (25%), гуманизированные (5-10%) и человеческие (полностью человеческий белок), а также гибридными белками (этанерцепт). В соответствии с обновленными и утвержденными в 2009 г. положениями об использовании блокаторов TNF α в лечении РЗ (Ann Rheum Dis, 2010) показаниями к назначению указанных препаратов служат РА, псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилоартрит и полиартрикулярная форма ювенильного артрита. К сожалению, оптимальная схема лечения больных, не ответивших на терапию этими лекарственными средствами, до сих пор не разработана. Препараты второго ряда (анакинра, абатацепт,

ритуксимаб) должны назначаться больным РА, неадекватно отвечающим на терапию блокаторами TNF α , или при невозможности использования последних.

Согласно международным рекомендациям, блокаторы TNF α необходимо применять прежде всего у пациентов с РА, не отвечающих на стандартное лечение базовыми противовоспалительными препаратами (БПВП), в том числе при отсутствии эффекта от назначения МТ в максимально эффективной и переносимой дозе, неэффективности других БПВП, необходимости снижения дозы кортикостероидов (КС). Наиболее перспективно назначение анти-TNF α терапии пациентам с быстро прогрессирующим, агрессивным РА; в данном случае раннее назначение комбинированной терапии (инфликсимабом и МТ) предупреждает прогрессирование заболевания. Использование адалимумаба и этанерцепта приводит к значительному уменьшению показателей активности патологического процесса, а также к восстановлению функциональных способностей у больных РЗ (NICE, 2010). В настоящее время считается, что больные РА, которые не отвечают на лечение блокаторами TNF α , могут демонстрировать хороший клинический эффект при использовании ингибитора интерлейкина (ИЛ)-6 тоцилизумаба, что может быть объяснено различными механизмами фармакотерапевтического действия (Emery et al., 2008). Что касается анти-В-клеточной терапии РА, то можно с уверенностью говорить, что назначение моноклональных антител против CD20 (ритуксимаба) способствует достижению больными длительной ремиссии при низкой токсичности лечения (P.P. Tak et al., 2009). В свою очередь, анти-Т-клеточная терапия препаратом абатацепт одобрена для лечения РА, рефрактерного к другим биологическим агентам, в силу более выраженных иммуносупрессивных свойств указанного препарата по сравнению с таковыми блокаторов TNF α .

В проведенных к настоящему моменту исследованиях, в которых изучалась эффективность БП при РА, не отвечающем на терапию БПВП, количество больных с ремиссией по критериям ACR70 остается незначительным (G.J. Bergman, 2010). Серьезным препятствием для проведения БТ блокаторами TNF α могут стать потенциальные осложнения, в числе которых туберкулез, гепатит В, тяжелые бактериальные инфекции, аутоиммунные реакции и т. д. Для ритуксимаба это инфузионные реакции, риск фатальной реактивации вируса гепатита В, субмаксимальный ответ на вакцинацию, мультифокальная лейкоэнцефалопатия, псориаз; для тоцилизумаба — гастроэнтерологические поражения, нарушение липидного профиля крови, нейтропения, повышение уровней печеночных ферментов и билирубина; абатацепта — риск развития серьезных инфекционных поражений и т. д. (D.E. Furst et al., 2010). Тем не менее внедрение генно-инженерных БП

в схемы терапии ревматологической патологии приближает исследователей к созданию лечения, которое позволит не только добиться полной ремиссии основного заболевания и одновременно повлиять на имеющуюся у пациента сопутствующую патологию, но и инициировать необходимые репаративные изменения пораженных органов и систем организма.



Профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Неона Михайловна Шуба остановилась на современных подходах к лечению раннего РА1.

— Согласно классификации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) 2008 года в зависимости от длительности заболевания различают очень ранний РА (до 3 мес), ранний (до 6 мес), средней длительности (6-24 мес) и длительный (более 24 мес). По мнению экспертов ACR и Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism — EULAR) диагноз РА считается верифицированным при суммарной оценке классификационных критериев ≥ 6 баллов (учитываются количество вовлеченных в патологический процесс суставов, продолжительность симптомов заболевания, серологические тесты крови, острофазные показатели). В 2010 г. ACR и EULAR выпустили очередные рекомендации по лечению пациентов с РА, в рамках которых предусмотрены как можно более ранний старт терапии БПВП и минимизация сроков достижения ремиссии или низкой активности заболевания для каждого пациента. В документе оговорено, что МТ должен стать частью первой линии терапии больных активным РА (J.S. Smolen et al., 201), хотя данные исследования SWEFOT (Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis) свидетельствуют о том, что хороший клинический ответ на монотерапию МТ не является предиктором замедления радиологического прогрессирования раннего РА, особенно у пациентов с выявленным ревматоидным фактором (РФ) и антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

В обновленных рекомендациях также отмечено, что КС обладают не только противовоспалительными, но и четкими болезньюмодифицирующими свойствами, а комбинация БПВП с КС обеспечивает значительно лучший исход

В лечении ревматологической патологии

по сравнению с монотерапией БПВП. Говоря о КС, нельзя не отметить тот факт, что их рациональное использование у больных с ранним артритом оказывает минимальное влияние на костную массу (M. Ibanez, 2010). Данные исследования STIVEA (Steroids in Very Early Arthritis) подтверждают положительное влияние 3-недельного курса внутримышечных инъекций КС у пациентов с очень ранним воспалительным полиартритом (ВП): лечение метипреднизолона ацетатом в дозе 80 мг отсрочивает назначение БПВП и предотвращает переход ВП в РА у 1 пациента из 10. Анализ результатов другого исследования — SAVE (The Stop Arthritis Very Early), — включавшего больных РА с длительностью симптомов до 16 нед, свидетельствует о том, что при использовании однократной инъекции метилпреднизолона ацетата (120 мг) частота спонтанных ремиссий у пациентов с очень ранним артритом регистрировалась более чем в 20% случаев и не отличалась от таковой при применении плацебо. Несколько лучшая ситуация отмечается в когорте лиц с симптомами длительностью до 8 нед и у больных с олигоартритом (K.P. Machold et al., 2010).

Отдельную группу в ревматологии составляют пациенты с диагностированными неблагоприятными прогностическими факторами (высокие уровни РФ, АЦЦП, высокая активность и появление ранних радиологических признаков заболевания), которые не получали БПВП; они являются кандидатами на получение комбинированной терапии МТ и блокаторами TNF α . Исследование ASPIRE (Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset), в котором приняли участие 1004 пациента, подтверждено, что комбинированная терапия инфликсимабом и МТ позволяет на 70% уменьшить проявления РА у 37% больных, в то время как в группе получавших монотерапию МТ подобный эффект отмечался только у 21% пациентов. Кроме того, стартовая комбинированная терапия инфликсимабом и МТ индуцирует достижение безбиологической ремиссии через 1 год у 50%, через 5 лет — у 51% больных, а безлекарственной ремиссии — через 2 года у 13% и через 5 лет у 23% пациентов (исследование BeST).

Высокая клиническая эффективность комбинированной терапии РА была продемонстрирована и в исследовании PREMIER, в котором совместное применение адалимумаба и МТ приводило к достижению ремиссии в 2 раза чаще, чем монотерапия этими препаратами. В то же время была зафиксирована интересная динамика рентгенологических изменений: после 2 лет лечения прирост рентгенологического счета по Шарпу при одновременном использовании адалимумаба и МТ был почти в 3 раза меньше по сравнению с таковым при монотерапии адалимумабом и в 5,5 раза меньше, чем при применении только МТ.

Анализ результатов исследования SAMURAI (Study of Active controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor) показал, что монотерапия тоцилизумабом по сравнению с таковой БПВП достоверно более эффективно замедляет рентгенологическое прогрессирование РА (в 2,7 раза по общему счету Шарпа). Высокую терапевтическую эффективность и хороший профиль переносимости тоцилизумаба доказал и в исследовании STREAM: через 5 лет после его применения показатели ACR70 сохранились у 43,6% исследуемых, а счет Шарпа составил 1,3 против 6,08 в контрольной группе.

Ряд наблюдений последних лет свидетельствует о важности Wnt-сигнального пути в процессе костеобразования, что делает его потенциальной мишенью для разработки новых перспективных препаратов, направленных на лечение воспалительных артритов.



О современном виде-нии проблем диагностики и лечения псориатического артрита рассказал профессор кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Олег Борисович Яременко.

— В соответствии с современной классификацией ПсА относится к группе серонегативных спондилоартропатий. Этот вид артрита обычно серонегативен (лишь у 13% больных с ПсА обнаруживается РФ, в то время как у пациентов с РА — более чем в 30% случаев), зачастую сопровождается формированием признаков спондилоартропатии (в 50% случаев), ассоциируется с HLA-B27 генотипом и семейной предрасположенностью. Следует сказать, что ПсА диагностируется у 10–30% пациентов с псoriasisом, при этом более чем у 50% больных развивается прогрессирующий эрозивный артрит, нередко сопровождающийся функциональными нарушениями в работе суставов.

Ключевую роль в патогенезе ПсА играют гиперплазия и клеточная инфильтрация синовиальной оболочки суставов (образуются паннус, эрозии хряща), формирующиеся под влиянием цитотоксических Т-клеток, повышения уровня TNF α , оказывающего провоспалительный эффект и стимулирующего систему протеаз, и наличия сопутствующих энтезитов.

В настоящее время оценка активности ПсА проводится на основании критериев ACR, индекса площади и тяжести поражения псориаза (PASI), индекса тяжести поражения ногтей при псориазе (NAPSI) и модифицированного индекса Шарпа. Индекс PASI предусматривает изучение 4 областей тела (голова, туловища, верхних и нижних конечностей) с определением площади и тяжести поражения, а также выявлением ряда симптомов (выраженности эритемы, утолщений, уплотнений) и оценивается по шкале от 0 до 72. По мнению экспертов FDA, улучшение PASI более чем на 75% является необходимой первичной конечной точкой во всех клинических исследованиях при псориазе (S.R. Feldman, G.G. Krueger, 2005).

Сегодня диагностика ПсА главным образом базируется на использовании утвержденных в 2006 г. критериев CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis), которые предусматривают выявление воспалительного заболевания суставов в сочетании с ≥ 3 такими критериями, как признаки псориаза в настоящее время, личный или семейный анамнез, типичная псориатическая дистрофия, онихолизис, точечные углубления и гиперкератоз ногтей, отрицательные результаты определения РФ любым методом (кроме латексагглютинации), дактилит в виде отека всего пальца (настоящий или в анамнезе) и радиологические признаки юкстаартикулярного формирования новой костной ткани, проявляющиеся в виде оссификации краев суставов (без формирования остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп.

Первыми рекомендациями по терапии ПсА, основанными на исчерпывающем обзоре литературы, стали директивы созданной в 2003 г. Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis — GRAPPA). Тем не менее до сих пор не разработаны международные подходы, касающиеся лечения больных ПсА блокаторами TNF α , несмотря на то что уже существует ряд национальных рекомендаций, таких как ASAS-2009,

согласно которым пациент подходит для лечения указанными препаратами при обнаружении у него как минимум 3 болезненных или отекающих суставов, при неэффективности лечения моно-, олигоартрита крупного сустава или энтезитов, при недостаточной эффективности 1–3 БПВП на протяжении 3–6 мес.

Во всех без исключения случаях показателем выраженной клинической эффективности лечения ПсА является достижение и поддержание в течение ≥ 6 мес подряд критериев ACR70 (D.T. Felson et al., Arthritis Rheum., 1998; 41 (9): 1564–70).

Согласно результатам рандомизированного плацебо контролируемого клинического исследования ADEPT M02-518 (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial), в котором приняли участие 313 пациентов с активным ПсА и недостаточным ответом на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), адалимумаб в дозировке 40 мг 1 раз в 2 нед на протяжении 24 нед значительно улучшал кожные и суставные проявления, функциональную активность и подавлял радиологическую прогрессию заболевания у больных среднетяжелым и тяжелым ПсА. Было отмечено, что клинический и радиологический эффекты терапии сохранялись на протяжении 48 нед, а использование МТ исходно не влияло на клиническую и радиологическую эффективность адалимумаба, но улучшало динамику кожных проявлений.

В другом исследовании (STEREO) после 12-недельной терапии адалимумабом 74, 51 и 32% пациентов достигли критериев ACR20, 50 и 70 соответственно, а умеренный и хороший ответ по шкале EULAR был получен у 87 и 61% больных соответственно (F.V. den Bosch, 2010). Помимо этого, было установлено, что количество ответов по ACR20, 50 и 70 среди лиц, ранее не получавших терапию блокаторами TNF α (инфликсимабом, этанерцептом), практически не отличается от такового у ранее проходивших подобное лечение: 75 и 67; 52 и 42; 33 и 25% соответственно (G.R. Burmester, et al., 2008). Нельзя не упомянуть о положительном влиянии анти-TNF α терапии на снижение частоты обострений увеитов: под влиянием адалимумаба она уменьшалась с 60,5 до 0%, а инфликсимаба — с 47,4 до 9% на 100 пациенто-лет (S. Guignard et al., 2006).

Таким образом, успехи использования БП в лечении псориаза и ПсА, подтвержденные в целом ряде крупных исследований, позволяют надеяться на дальнейшее развитие этой области фармакологии — уже сегодня синтезированы биологические агенты, действующие преимущественно на поздние проявления псориаза; блокаторы TNF α не только разрешены к применению в этих случаях, но и успели доказать свою клиническую эффективность; интенсивно разрабатываются новые лекарственные средства, направленные на ингибирование биологических эффектов ИЛ-10, ИЛ-11 и т. д. Это приближает современную медицину к решению проблемы ПсА, зачастую протекающего тяжелее и торпиднее, чем РА.

Применение генно-инженерных БП, способных модифицировать аутоиммунные процессы в организме путем ингибирования цитокиновой системы, а также воздействия на В- и Т-клеточные звенья иммунного ответа, открывает новые горизонты в лечении ревматических заболеваний. Благодаря рациональной БТ становится возможным существенно снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни таких пациентов.

Подготовил **Антон Пройдак**