

Этанерцепт в лечении ревматических заболеваний: эффективен, надежен, доступен в Украине

Пациенты с ревматическими заболеваниями – одни из наиболее сложных в клинической практике. Сегодня в достижении главных целей лечения ревматических заболеваний – стойкой клинической ремиссии и улучшения прогноза пациентов – значимую роль играет применение иммунобиологических препаратов, обладающих иммуносупрессивными свойствами и обуславливающих выраженное снижение ревматоидного воспаления. Современным стратегиям применения биологической терапии в лечении ревматических заболеваний была посвящена конференция, состоявшаяся 12 октября в г. Киеве.

Президент Ассоциации ревматологов Украины, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко обратил внимание слушателей на увеличение встречаемости коморбидных состояний в ревматологии. Профессор В.Н. Коваленко отметил, что коморбидность означает наличие новых механизмов развития заболеваний, изменение клинической картины основного заболевания, развитие не характерных для него осложнений. Коморбидные состояния оказывают существенное влияние на качество и продолжительность жизни больных, которые заслуживают повышенного внимания со стороны специалистов, особенно когда речь идет о лицах с ревматическими заболеваниями, относящихся к категории наиболее сложных пациентов. В клинической практике все чаще встречаются ситуации, когда ревматические заболевания сочетаются с пульмонологическими, эндокринологическими, онкологическими, кардиоваскулярными и другими, что существенно влияет на течение как основной, так и сопутствующей патологии. Осложняют ситуацию отсутствие убедительных данных доказательной медицины в отношении ведения таких больных и недостаточное количество научных разработок в этой области, единой методологической концепции, унифицированных подходов к диагностике и лечению коморбидных состояний. Таким образом, от врачей, сталкивающихся в клинической практике с пациентами, имеющими коморбидную патологию, требуется высокий профессионализм, глубокое понимание патогенетических механизмов выявленных заболеваний и механизмов их взаимного влияния. Не менее важной проблемой является и одновременное назначение таким пациентам препаратов нескольких фармакологических групп – их взаимодействие на метаболическом уровне также следует учитывать, стараясь соблюдать баланс между пользой и риском, сопряженным с использованием многокомпонентной фармакотерапии.



Профессор кафедры внутренних заболеваний Венского медицинского университета, заведующий 2-м медицинским отделением центра ревматологических заболеваний Венского госпиталя, доктор Джозеф Смолен уделит внимание некоторым аспектам генно-инженерной биологической терапии в лечении ревматических заболеваний.

С внедрением методов генно-инженерной биологической терапии началась новая эра в лечении ревматоидного артрита (РА) и других ревматических заболеваний. Первыми иммунобиологическими препаратами, для которых была доказана эффективность в лечении РА, стали ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) – ключевого цитокина в провоспалительном каскаде, активация которого приводит к развитию РА. Препараты этой группы – этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб применяются в лечении РА более 10 лет, и на сегодня накоплена обширная база данных, свидетельствующая об их эффективности, а также практический опыт применения при различных стадиях РА в различных схемах терапии.



Недавно в Украине был зарегистрирован еще один препарат из группы ингибиторов ФНО – этанерцепт. Компонентами этанерцепта являются две молекулы рецептора ФНО человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1 (IG1). Димерная структура ФНО-рецептора обуславливает высокую аффинность к ФНО и высокую биологическую активность препарата, а наличие Fc-участка IG1 – увеличение периода полураспада до 70-130 ч.

Эффекты этанерцепта оценивали у пациентов с умеренной и высокой активностью РА при недостаточной эффективности предшествующей терапии метотрексатом, а также у тех, кто ранее не принимал метотрексат.

У пациентов всех перечисленных категорий была показана эффективность этанерцепта в снижении активности и достижении ремиссии РА. Напомним, что в соответствии с рекомендациями EULAR и ACR 2011 г. ремиссия РА определяется с помощью клинического индекса активности заболевания CDAI ($\leq 2,8$), упрощенного индекса активности заболевания SDAI ($\leq 3,3$) и метода регрессии Boolean. Индексы CDAI и SDAI используются также в оценке снижения активности РА наряду с показателями DAS28 и ACR.

Особенного внимания заслуживают результаты комбинированного применения этанерцепта и препаратов базисной болезньюмодифицирующей терапии. Комбинированное применение этанерцепта и метотрексата имеет преимущество перед монотерапией этими же препаратами в отношении влияния на темпы прогрессирования деструктивных изменений в суставах.

Эффекты использования комбинации метотрексата и этанерцепта на протяжении 6 мес у пациентов с высокой активностью РА на фоне приема метотрексата показаны в исследовании Weinblatt и соавт. (1999). Данная тактика обеспечила 20% снижение количества припухших и болезненных суставов (ACR20) у 70% обследованных, эффекта ACR50 удалось достичь почти у 40% больных, ACR70 – у 15% пациентов. Результаты в группе комбинированной терапии достоверно отличались от таковых в группе монотерапии метотрексатом, в которой эти показатели составили 27, 3 и 0% соответственно.

Весомый вклад в формирование доказательной базы этанерцепта внесли результаты исследования TEMPO, в котором участвовали больные с достоверным длительным РА, не принимавшие ранее метотрексат. Пациенты были рандомизированы в группы терапии метотрексатом, этанерцептом и комбинированного приема этих препаратов. Результаты 3-месячного лечения у больных, получавших комбинацию метотрексата и этанерцепта, достоверно отличались от таковых в двух других группах: 20% улучшение по критериям ACR было достигнуто у 75% пациентов в группе метотрексата, у 76% – в группе этанерцепта и у 85% – в группе комбинированной терапии. Эффект ACR70 был достигнут у 43% больных в группе комбинированной терапии (против 19 и 24% в группах метотрексата и этанерцепта соответственно). Кроме того, у пациентов, принимавших комбинацию метотрексата и этанерцепта, наблюдалось наиболее выраженное улучшение функционального состояния, оцениваемого с помощью опросника HAQ.

Положительные результаты получены и в исследовании COMET, в которое были включены больные с ранним РА, не принимавшие ранее метотрексат. В этом исследовании на фоне комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом эффект ACR70 был достигнут в 48% случаев (против 28% в группе монотерапии метотрексатом).

Таким образом, эффективность комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом отличается в разных популяциях пациентов с РА: у больных, не ответивших на стандартную базисную терапию, можно ожидать достижения эффекта ACR70 приблизительно в 15% случаев, у ранее не применявших базисную терапию – в 40%, а при раннем РА без предвзвешенного лечения – в 50% случаев.

Не менее важными являются результаты, полученные при сочетанном применении этанерцепта и метотрексата у пациентов с умеренной активностью РА (5,1 > DAS28 > 3,2).

Преимуществом этанерцепта является возможность снижения дозы препарата до 25 мг/нед с целью длительного поддержания эффекта (низкой активности РА или ремиссии), достигнутого при применении в дозе 50 мг/нед. Это позволяет на последующих этапах лечения снизить стоимость терапии вдвое.

В исследовании PRESERVD оценивали длительность удержания достигнутого эффекта лечения (низкая активность/ремиссия) у пациентов с РА. В его рамках в течение

открытого 36-недельного периода все больные получали комбинацию этанерцепта в дозе 50 мг и метотрексата. Пациентов, перешедших в состояние низкой активности РА (более 72%), включили в следующий двойной слепой период продолжительностью 52 недели. Больные были рандомизированы в три группы: терапии этанерцептом в дозе 50 мг/нед в сочетании с метотрексатом; терапии этанерцептом в дозе 25 мг/нед в сочетании с метотрексатом и монотерапии метотрексатом. Через 12 нед терапии низкая активность заболевания сохранялась у 83 и 79% больных, которые получали этанерцепт в дозах соответственно 50 и 25 мг/нед в комбинации с метотрексатом. В группе монотерапии метотрексатом удержание достигнутого эффекта наблюдали только у 42% пациентов. Ремиссия заболевания по DAS28 отмечена у 67% пациентов первой группы и у 60% – второй группы; в группе монотерапии метотрексатом ремиссия была достигнута в 29% случаев. Оценка эффективности трех режимов терапии по показателю SDAI также продемонстрировала преимущества комбинированной терапии этанерцептом в дозе 50 мг/нед и метотрексатом в снижении активности РА и достижении ремиссии. В ходе исследования в группе комбинированной терапии с применением этанерцепта наблюдалось статистически значимое замедление темпов прогрессирования костной деструкции. В этой же группе наблюдали наиболее выраженное улучшение функционального состояния пациентов (по опроснику HAQ).

Еще более продолжительное наблюдение – свыше двух лет – осуществляли в рамках исследования PRICE с участием больных с ранним РА, 90% которых ранее не принимали метотрексат. Это исследование также состояло из двух этапов, на первом из которых (один год) оно было открытым. На этом этапе участники получали комбинацию этанерцепта в дозе 50 мг и метотрексата в дозах 10-25 мг. Пациентов, достигших низкой активности заболевания (более 90% по DAS28 и SDAI) или его ремиссии (более 80% по SDAI), на 52-й неделе лечения рандомизировали в три группы, в первой из которых использовали

монотерапию этанерцептом в сниженной дозе 25 мг, во второй – монотерапию метотрексатом и в третьей – полностью отменяли биологическую и болезньюмодифицирующую терапию. Наиболее благоприятные результаты были получены в группе низкодозовой терапии этанерцептом – данная тактика позволила сохранить низкую активность РА или состояние ремиссии у подавляющего большинства больных. В группе метотрексата эти состояния сохранились у меньшего количества пациентов, а полная отмена лечения привела к утрате ремиссии и переходу к более высокой степени активности РА.

Таким образом, у значительного количества больных с ранним РА после проведения полноразовой комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом может сохраняться низкая активность заболевания или состояние ремиссии на фоне низкодозового лечения этанерцептом или даже при его отмене, что означает возможность снижения стоимости терапии. Наиболее неблагоприятный прогноз в плане течения заболевания можно ожидать при полной отмене лечения.

Особое внимание сегодня уделяется вопросам безопасности иммунобиологических препаратов, применение которых сопряжено с повышением риска малигнизации, развития туберкулеза, гепатита и других заболеваний. Поэтому особенно хочется отметить благоприятный профиль безопасности этанерцепта в отношении риска возникновения серьезных инфекционных заболеваний (риск не превышает среднюю величину для всех ингибиторов ФНО в целом), который остается неизменным на протяжении всего периода использования препарата в клинической практике. Согласно международным рекомендациям этанерцепт наряду с другими ингибиторами ФНО сегодня является первой линией биологической терапии РА, суставных форм ювенильного идиопатического артрита, анкилозирующего спондилита (AC) и псориатического артрита.

Продолжение на стр. 6.



Этанерцепт в лечении ревматических заболеваний: эффективен, надежен, доступен в Украине

Продолжение. Начало на стр. 5.

Сравнению эффективности и безопасности ингибиторов ФНО на основании данных клинических и постмаркетинговых исследований посвятил свое выступление **главный ревматолог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Олег Борисович Яременко.**



— На сегодня мы не располагаем результатами прямых сравнительных исследований, в которых бы оценивались эффективность и безопасность различных представителей группы ингибиторов ФНО. Однако накоплено большое количество данных мировых регистров, в которых эффективность ингибиторов ФНО изучали в условиях реальной клинической практики.

По данным голландского регистра DREAM, у больных с РА, которым ингибиторы ФНО назначали впервые, увеличение стартовой дозы препарата требуется чаще всего при лечении инфликсимабом по сравнению с этанерцептом и адалимумабом. Кроме того, при применении инфликсимаба реже уменьшают дозы базисных противоревматических препаратов и наблюдают наиболее низкую степень снижения активности заболевания по различным критериям по сравнению с терапией этанерцептом и адалимумабом.

В датском регистре DANBIO показано, что использование этанерцепта сопряжено с гораздо большими шансами достижения ответа на лечение, а количество пациентов, принимающих этот препарат в течение четырех лет, превышает таковое при проведении терапии инфликсимабом.

Шведские исследователи на основании результатов регистра SSATG сделали вывод о том, что применение комбинации этанерцепта и метотрексата обуславливает большую частоту продолжения лечения в течение пяти лет по сравнению с назначением комбинации инфликсимаба и метотрексата (65% больных, продолживших лечение, против 36% соответственно).

В итальянском регистре LORPEN оценивали длительность удержания терапевтического эффекта на фоне лечения ингибиторами ФНО. Результаты регистра свидетельствуют, что терапевтическая эффективность этанерцепта на протяжении 36 мес превышает таковую адалимумаба и инфликсимаба. В этом же регистре отмечена и наименьшая частота прекращения терапии этанерцептом по сравнению с использованием двух других препаратов.

Наиболее убедительные данные, свидетельствующие о способности этанерцепта обеспечивать длительную эффективность лечения РА без развития резистентности к терапии и необходимости повышения дозы, были получены в проспективном исследовании американских авторов (Weinblatt et al., 2011), проанализировавших результаты клинических исследований с применением этанерцепта при РА. Установлено, что использование указанного препарата позволяет сохранять эффективность терапии (по критериям ACR) на протяжении 11 лет у больных с ранним и длительно текущим РА.

В ряде исследований оценивали также степень приверженности пациентов к лечению ингибиторами ФНО, частоту отмены препаратов и влияние различных представителей группы на длительность терапии. В регистре DREAM прекращение лечения по различным причинам (нежелательные явления, недостаточная эффективность и т.д.) чаще всего происходило на фоне применения инфликсимаба.

Преимущество комбинации этанерцепта и метотрексата в увеличении продолжительности терапии подтвердили данные регистра RABBIT, согласно которым прекращение лечения ингибитором ФНО на протяжении первых трех лет чаще наблюдалось у пациентов, получавших в качестве компонента биологической терапии инфликсимаб и адалимумаб.

Авторы итальянского регистра GIASEA указывают на наименьший риск отмены лечения при использовании

этанерцепта в течение четырех лет. Испанское исследование BIOBADASER показало преимущество этанерцепта перед адалимумабом и инфликсимабом в отношении частоты отмены терапии в первый год лечения.

Риск прекращения терапии иммунобиологических препаратов в связи с побочными эффектами оценивали в аналитическом исследовании, проведенном Singh et al. (Cochrane Database, 2011), в котором продемонстрировано, что наибольшая частота отмены лечения характерна для инфликсимаба, тогда как при применении других ингибиторов ФНО этот показатель статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе. Этот же анализ показал, что большинство биологических препаратов, в том числе этанерцепт, незначительно увеличивают риск развития серьезных инфекций на фоне терапии. Исключение составил цертолизумаб пегол, для которого характерен несколько больший по сравнению с остальными иммунобиологическими препаратами риск серьезных неблагоприятных реакций.

Установлено, что на фоне терапии этанерцептом риск возникновения туберкулеза в 2 раза ниже по сравнению с таковым при приеме инфликсимаба и адалимумаба (W.G. Dixon et al., 2010). Для инфликсимаба также характерна наибольшая частота поражения герпетической инфекцией в ходе лечения по сравнению с другими представителями группы ингибиторов ФНО.

Крайне важны результаты, полученные при применении этанерцепта в лечении пациентов с АС — заболеванием, при котором общепринятые базисные противоревматические препараты не оказывают выраженного положительного эффекта. В австрийском (V. Nell-Duxneuper et al., 2012) и чешском (Pavelka et al., 2009) регистрах продемонстрирована большая приверженность к терапии у пациентов с АС, получавших этанерцепт, по сравнению с больными, принимавшими инфликсимаб и адалимумаб.

Таким образом, в реальной клинической практике этанерцепт в большинстве случаев обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью, длительностью и безопасностью терапии, в связи с чем он является одним из наиболее часто назначаемых ингибиторов ФНО в Швейцарии (J. Zeidler et al., 2012) и США (V.F. Schabert et al., 2013).

О факторах, влияющих на эффективность и безопасность ингибиторов ФНО, сообщила в своем докладе **доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, вице-президент Ассоциации ревматологов Украины Неонила Михайловна Шуба.**



— Одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность и безопасность биологических агентов, является иммуногенность — способность индуцировать иммунный ответ (синтез антител к препарату), что обусловлено наличием в них протеина. Иммуногенность может снижать эффективность и изменять сохранность биологических агентов. В результате многочисленных исследований было установлено, что антитела синтезируются ко всем биологическим агентам. Однако структура и функция антител различаются в зависимости от особенностей биологического агента. Препараты, которые являются антителами к цитокинам, обладают иммуногенностью с синтезом антител, нейтрализующих их эффективность. Препараты, которые являются рецепторами или антителами к рецепторам, вызывают синтез ненейтрализующих антител, существенно не влияющих на их эффективность.

К блокаторам ФНО, в зависимости от их структуры, синтезируются нейтрализующие и ненейтрализующие антитела. Оба типа антител и, прежде всего, нейтрализующие, образуются к инфликсимабу, адалимумабу, голимумабу, то есть к препаратам, которые являются моноклональными антителами к цитокину ФНО. В то же время к этанерцепту, который является растворимым человеческим рецептором ФНО, синтезируются только ненейтрализующие антитела, не влияющие на его эффективность, что и обеспечивает долгосрочный эффект препарата.

В структуру адалимумаба, инфликсимаба, голимумаба и цертолизумаба включены антигены к ФНО-рецепторам — FАВ-фрагменты, что обуславливает выработку нейтрализующих антител к этим гипервариабельным

участкам. Инфликсимаб — химерное моноклональное антитело, содержит мышинный антиген, к которому вырабатывается наибольшее количество нейтрализующих антител. На основании результатов исследований, в которых оценивали частоту выявления у пациентов антител на фоне терапии ингибиторами ФНО, можно сделать вывод, что наименьший риск выработки антител наблюдается при применении этанерцепта, а наиболее высокий — при использовании инфликсимаба. У пациентов с АС антитела к этанерцепту не были обнаружены, а частота выявления антител при РА составляет 3%, при ювенильном РА — 8%, при псориазе — 18%. При этом синтез антител к этанерцепту не влиял на клинические результаты лечения этих заболеваний (E.C. Keystone et al., 2004; M.K. de Vries et al., 2009; D.J. Lovell, 2000; S. Taring et al., 2007).

Гораздо чаще вызывает появление антител применение инфликсимаба: в 43% случаев — при РА, в 29% случаев — при АС, в 36 и 33% случаев — при болезни Крона и псориазе соответственно (G.J. Wolbink et al., 2006; E. Adisen et al., 2010; R.N. Maini et al., 2004). Несколько меньшая (но существенно большая по сравнению с использованием этанерцепта) частота образования антител при перечисленных заболеваниях характерна для адалимумаба. Возникновение антител на фоне терапии адалимумабом и инфликсимабом сопряжено с уменьшением концентрации препаратов в крови, низким уровнем или потерей ответа на лечение, увеличением активности заболевания, появлением инфузионных реакций и прекращением терапии. Интересно, что у пациентов, принимающих адалимумаб и инфликсимаб, количество синтезируемых нейтрализующих антител зависит от дозы препаратов и уменьшается при увеличении дозы (J. Bartelds, 2011; D. Paskual-Salcedo, 2011). Таким образом, увеличение дозы препаратов чаще всего требуется у пациентов, получающих инфликсимаб (35% случаев), несколько реже — у больных, принимающих адалимумаб (9%), и наиболее редко — при лечении этанерцептом (2,5% случаев) (R.J. Moorts et al., 2011).

С целью улучшения эффективности биологических препаратов (МАТ к TNF-α), к которым синтезируются нейтрализующие антитела, рекомендуется:

- увеличение дозы препарата;
- включение в терапию метотрексата и/или
- включение в терапию глюкокортикоидов;
- замена иммунобиологического препарата;
- использование растворимых рецепторов к ФНО.



На основании вышеизложенного выступавшие сделали следующие выводы.

- Применение этанерцепта — эффективный и патогенетически обоснованный метод снижения активности заболевания и достижения ремиссии у пациентов с РА.
- В случае недостаточной эффективности предшествовавшей терапии метотрексатом назначение его в комбинации с этанерцептом позволяет добиться снижения активности заболевания приблизительно у 40% и ремиссии — у 15% пациентов с РА.
- Структурные особенности молекулы этанерцепта обуславливают его более благоприятный профиль безопасности в отношении риска развития туберкулеза и инфекционных осложнений, в связи с чем этанерцепт может быть препаратом выбора при наличии этих состояний в анамнезе.
- Преимущества этанерцепта перед другими ингибиторами ФНО в отношении эффективности и безопасности при лечении РА, АС и других ревматических заболеваний обусловлены особенностями молекулярной структуры препарата.
- Важным преимуществом этанерцепта является возможность его длительного применения в сниженной дозе (25 мг/нед) после достижения низкой активности или ремиссии РА.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

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

