

Иммунобиологическая терапия: современные ключи к применению

Журавлева Л.В., Федоров В.А., Сикало Ю.К., Ерахторина Н.В.*

*Харьковский национальный медицинский университет; * - КУОЗ областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, г. Харьков.*

Внедрение биологической терапии за последние три десятилетия в значительной степени изменило подходы к лечению целого ряда системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Именно применение генно-инженерных биологических агентов при ревматоидном артрите привело к появлению новой парадигмы лечения - достижению цели терапии «*treat-to-target*», взамен существующего прежде симптоматического подхода. Данные препараты обладают патогенетически направленным действием на молекулярном уровне, способствуя значительному уменьшению непосредственных проявлений болезни и существенному торможению деструкции суставов, приводя к улучшению качества жизни и достижению ремиссии заболевания [1, 2, 3, 4]. Однако, высокая стоимость и повышенный риск реактивации латентной инфекции с развитием тяжелых инфекционных осложнений при терапии биопрепаратами, особенно у пациентов с коморбидной патологией, не позволяет широко использовать их в практике, требует регламентированного подхода к их назначению.

Целью работы был обзор нормативной базы документов и современных литературных данных по применению биологической терапии при лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА), а также результаты собственных наблюдений назначения блокаторов ФНО- α при некоторых ревматологических патологиях.

В стратегии современного лечения РА, согласно рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) и Американского колледжа

ревматологов (ACR), сочетаются два основных принципа: медикаментозное лечение (прием базисных болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (БАРП), нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и глюкокортикоидов (ГК)), а также не фармакологические меры воздействия на пациента (физиотерапевтические, психологические методы и лечебная физкультура). Такой подход направлен на достижение терапевтического успеха в лечении РА - быстрой ремиссии или низкой активности заболевания, улучшения последствий заболевания, сохранения качества жизни пациентов. Краеугольным камнем в успехе современной стратегии терапии РА является своевременное назначение БАРП - сразу при установлении диагноза, т. е. в первые 3 месяца после дебюта клинической симптоматики [5, 6, 7].

В свете высокой актуальности применения данных препаратов и появления новых классификационных групп, научным сообществом была обновлена номенклатура БАРП. Так, термин «традиционный синтетический БАРП (тсБАРП)» используется для описания таких цитостатических препаратов как метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин.

Инновационный синтетический БАРП, тофацитиниб — синтетический селективный ингибитор семейства янус-киназ (JAK) с направленным влиянием, взаимодействующий со специфическими путями передачи сигналов, не являющийся при этом препаратом бБАРП, определяется как «целевой синтетический БАРП (цсБАРП)».

К «оригинальным биологическим БАРП (обБАРП)» отнесены:

- моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α) - инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб;
- ингибитор Т-клеточной костимуляции, блокатор CD80, CD86 - абатацепт;
- препарат анти-B-клеточной терапии - ритуксимаб;
- моноклональное антитело к ИЛ-6 -тоцилизумаб;
- рекомбинантный растворенный антагонист ИЛ-1 - анакинра.

Отдельной группой представлены биосимиляры (бсБАРП) - лекарственные средства биологического происхождения, содержащие аналог активного вещества биологического препарата.

Первые рекомендации по лечению РА данными препаратами были сформулированы экспертами ACR/EULAR в 2008 и 2010 годах [6, 7, 8]. Тогда же, рабочей группой вводится понятие прицельной оценки активности заболевания в рутинной практике в соответствии с оценочным критериям DAS, DAS28, SDAI, CDAI. Дается определение плохих прогностических факторов РА - наличие серологических маркеров (ревматоидный фактор и/или АТ к циклическому цитрулированному пептиду), высокая активность РА по DAS или DAS28, счет числа припухших суставов, высокие показатели СОЭ и/или СРБ, раннее эрозивное повреждение суставов. Отмечено, что решение о назначении биологической терапии, в частности блокатора ФНО- α , необходимо принимать при недостижении ремиссии на сБАРП и при наличии плохих прогностических факторов. Также экспертами акцентируется внимание на возможности комбинированной терапии сБАРП и обБАРП, при чем только блокаторы ФНО- α и тоцилизумаб допускаются для применения при активном РА, в сочетании с синтетическими БАРП. При неэффективности блокаторов ФНО- α рассматривается переход на биологический агент другой группы - риткусимаб, абатацепт или тоцилизумаб. Преимущество какого либо биологического агента по результатам мета-анализа не установлено.

Эксперты отмечают возможность отмены биологической терапии при наличии стойкой ремиссии, путем постепенного увеличения интервалов между введениями или уменьшением дозы обБАРП, на фоне приема сБАРП. При этом акцентируется внимание, что отмена обБАРП ведет к увеличению риска развития рецидива РА.

В случае рефрактерного РА или наличии противопоказаний к биологическим препаратам, назначаются азатиоприн или циклоспорин.

Вводится понятие интенсивной стратегии лечения, которое заключается в необходимости применения более агрессивной терапии, особенно у пациентов с плохими прогностическими признаками.

Также рабочая группа экспертов рекомендует применять комбинацию блокаторов ФНО- α с МТ в качестве терапии первой линии у не леченных пациентов с агрессивным течением РА (плохие прогностические факторы + раннее эрозивное повреждение суставов). При необходимости подбора новой, или изменении предыдущей стратегии лечения, утверждается необходимость оценки степени прогрессирования структурных повреждений, коморбидности и безопасности.

Накопление клинических и научно-исследовательских данных по отдельным биологическим агентам на протяжении последних лет, обусловило необходимость пересмотра ранее принятых рекомендаций. Так, обновленная в 2013 стратегия терапии РА (на основании пересмотра рекомендаций EULAR 2010 года по лечению синтетическими и биологическими базисными болезньюмодифицирующими препаратами) содержит следующие положения [8, 9]:

- рекомендуется начинать лечение тсБАРП одновременно с установлением диагноза РА в кратчайшие сроки;
- вводится понятие основной цели лечения РА - достижение полной ремиссии или низкой активности заболевания;
- подчеркивается необходимость проведения регулярного мониторинга клинико-лабораторных данных пациента (каждые 1–3 мес.), особенно при выраженной активности заболевания;
- первичной стратегией лечения пациентов с активным РА является назначение МТ в оптимально эффективной дозе (7,5 - 15 мг/нед.), в сочетании с фолиевой кислотой. Максимальный эффект от МТ достигается в течении 4–6 месяцев;

- необходимо корректировать дозу МТ до оптимальной, если через 3 месяца от начала терапии отсутствует улучшение, или если цель терапии не была достигнута через 6 месяцев;

- при наличии противопоказаний или непереносимости МТ, следует применять другие тсБАРП - сульфасалазин (3–4 г/сут) или лефлуномид (20 мг/сут) в рамках первичной стратегии лечения;

- в качестве альтернативной стратегии, наряду с монотерапией тсБАРП, следует рассматривать комбинированную терапию тсБАРП с обязательным применением МТ;

- также в рамках начальной стратегии лечения (в комбинации с одним или несколькими тсБАРП) рассматривается применение низких доз ГК (до 7,5 мг/сут по преднизолону), на протяжении максимум 6 мес., с обязательным снижением дозы под клинико-лабораторным контролем;

- если цель лечения с помощью первичной стратегии тсБАРП не достигнута, но отсутствуют неблагоприятные прогностические факторы, следует изменить стратегию тсБАРП;

- рекомендуется переход на комбинированную терапию МТ с добавлением обБАРП (блокаторы ФНО- α или абатацепт/ тоцилизумаб/ ритуксимаб), если у пациентов наблюдается недостаточный ответ на МТ и/или другие тсБАРП в комбинации с ГК или без них, после 6 мес. лечения тсБАРП (или не отмечено улучшения клинико-лабораторного статуса через 3 мес.) а также при наличии неблагоприятных прогностических факторов;

- у пациентов с РА допускается применение биосимиляров;

- если после применения обБАРП получен недостаточный ответ, пациенту следует поменять обБАРП. В случае первичного применения блокатора ФНО- α , пациентам можно назначить другой блокатор ФНО- α или биологический агент другого класса. Одновременно, у пациентов с недостаточным ответом на инфликсимаб, биосимилар инфликсимаба не может рассматриваться как другой блокатор ФНО- α ;

- применение тофацитиниба рассматривается после неуспеха применения обБАРП;

- при достижении состояния стойкой ремиссии после снижения дозы ГК, необходимо переходить к стратегии снижения дозы обБАРП, особенно если лечение проводится в комбинации с тсБАРП;

- при установлении долгосрочной ремиссии РА, допускается осмотнительное снижение дозы тсБАРП на основании совместного решения пациента и врача, но не прекращение приема тсБАРП в связи с высоким риском реактивации заболевания;

- необходимость в коррекции терапии определяется посредством мониторинга активности заболевания, прогрессирования структурных поражений, наличия коморбидной патологии и аспектов терапевтической безопасности.

- членами Рабочей группы принято решение ограничить применение солей золота у пациентов с РА, в связи со снижением частоты их назначения и недоступностью во многих странах.

- противомалярийные средства - гидроксихлорохин и хлорохин, рекомендуется использовать как в моно так и комбинированной терапии РА у пациентов с относительно легкими формами заболевания.

В Украине нормативная база применения биологической терапии регулируется приказом № 263 МОЗ Украины от 11.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті» [10].

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит», входящий в состав данного приказа, включает следующие особенности назначения биологических агентов (БА):

1. Обследование пациентов на наличие туберкулеза перед назначением иммуносупрессивной терапии, лечение латентной туберкулезной инфекции и

дальнейший мониторинг с целью диагностики активного и латентного туберкулеза проводится согласно положению унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Туберкулез».

2. После первоначальной оценки ответа на лечение биопрепаратом, его эффективность необходимо контролировать не реже чем раз в 6 месяцев с оценкой индекса активности DAS₂₈. Лечение необходимо прекратить, если не удалось достигнуть адекватного ответа.

3. Показанием к назначению блокаторов ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) или блокатора рецепторов к ИЛ-6 (тоцилизумаб) для лечения больных РА является наличие таких характеристик:

- активный ревматоидный артрит, оцененный по индексу активности болезни (DAS₂₈) выше, чем 5,1, подтвержденный по крайней мере дважды, с интервалом в 1 месяц;

- если ранее применялись два тсБАРП, включая МТ (при отсутствии противопоказаний). Применение тсБАРП определяется как нормальное, продолжительностью 6 месяцев, с 2 месяцами на стандартной дозе, если только значительная токсичность не ограничивает дозу или продолжительность лечения.

4. Блокаторы ФНО-α должны использоваться в комбинации с МТ (в случае непереносимости - с другим тсБАРП).

5. Лечение блокаторами ФНО-α или тоцилизумабом более 6 месяцев допустимо только в случае достижения ремиссии или минимальной активности заболевания. При отсутствии адекватной эффективности препарат отменяется.

6. Альтернативный блокатор ФНО-α или тоцилизумаб назначаются пациентам при развитии нежелательных реакций перед начальной 6-месячной оценке эффективности, при условии, что риски и польза были полностью обсуждены с пациентом и задокументированы.

7. Блокатор В-лимфоцитов (ритуксимаб) назначается в комбинации с МТ (в случае непереносимости - с другим тсБАРП) для лечения больных с тяжелым

активным РА, если наблюдался неадекватный ответ или непереносимость других тсБАРП, включая лечение с использованием по меньшей мере одного блокатора ФНО- α или тоцилизумаба.

8. Лечение с использованием ритуксимаба следует продолжать только при получении адекватного ответа (улучшение DAS₂₈ на 1,2 балла и более). Повторение курса лечения следует проводить не чаще, чем через 24 недели.

Одним из важных моментов в разработке рекомендаций является их внедрение в практическое здравоохранение. Наш собственный опыт применения биопрепаратов у пациентов с различной ревматологической патологией, свидетельствует о высокой эффективности современных методов лечения.

Так, с 2012 года на базе ревматологического отделения Харьковского КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», биологическая терапия была включена в схемы лечения 53 больных, из них 19 больных с РА, 28 с анкилозирующим спондилоартритом (АС) и 4 с псориатическим артритом (ПсА).

Всего инфликсимаб получали 32 пациента - 10 больных с РА, 18 с АС и 4 с ПсА, адалимумаб – 12 больных с АС, голимумаб получали 9 пациентов с РА. Все представленные препараты относятся к классу моноклональных антител к ФНО- α (табл.1).

Таблица №1.

Опыт применения биопрепаратов у пациентов с различной ревматологической патологией на базе ревматологического отделения Харьковского КУОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» (n, количество пациентов).

Препарат	Нозологическая форма	2013	2014	2015	Всего по нозологиям
Инфликсимаб	РА	5	2	3	10
	АС	18	-	-	18
	ПсА	2	1	1	4

Адалимумаб	АС	2	4	6	12
Голимумаб	РА	-	5	4	9
Всего по годам		27	12	14	53

Инфликсимаб – первый ингибитор ФНО- α , имеющий наибольший опыт применения в ревматологии, представлен в виде химерных моноклональных антител к ФНО- α , состоящих из мышинового компонента и фрагмента человеческого IgG.

Иницирующая терапия инфликсимабом проводилась в дозе 5 мг/кг всем пациентам, проявившим резистентность к предшествующей терапии тсБАРП, по стандартной схеме – на 0, 2, 6 неделях, затем каждые 8 недель.

Следует отметить, что лечение инфликсимабом практически у всех больных способствовало снижению болевого синдрома, индексов клинической и лабораторной активности, улучшению функционального статуса, увеличению объема движений в суставах, прекращению прогрессированию суставной деструкции, а при ПсА – полной нормализации кожных проявлений. Максимальный клинический эффект отмечен на 4-5 инфузии.

Из 32 больных, получающих инфликсимаб, у двух пациентов с АС (6 %) и двух пациентов с РА (6 %) не было достигнуто клинического улучшения в ходе терапии, в связи с чем лечение инфликсимабом было прекращено. Побочные эффекты в виде аллергической реакции, не требующие отмены препарата, отмечались у 3 больных.

На сегодняшний день, под наблюдением остаются все пациенты, завершившие терапию инфликсимабом. Длительную ремиссию удалось достичь у 3 больных с АС (9,4%), 1 больного с РА (3%) и 1 – с ПсА (3%) на фоне сопутствующей терапии тсБАРП в минимальной терапевтической дозе. Общая клиническая эффективность инфликсимаба у пациентов с различными ревматологическими нозологиями составила 87,5%.

Адалimumаб - первое в мире рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО- α , полностью идентичное человеческому, имеет широкие показания к применению, может использоваться в монотерапии (в отличие от инфликсимаба). На базе нашей клиники, адалimumаб получали 12 больных АС с высокой клинической активностью и недостаточным эффектом от предыдущей базисной терапии, в том числе 2 пациента после неэффективной терапии инфликсимабом. Препарат вводился подкожно в дозе 40 мг каждые 2 недели. Клинический ответ в виде уменьшения клинической и лабораторной активности АС достигался к 12 неделе терапии у всех больных, к 24 неделе терапии прием препарата завершили 10 пациентов. Лечение адалimumабом при АС оказалось эффективным в 83,3% случаев, из них у трех пациентов (30%) установилась стойкая ремиссия. Из исследования выбыло два пациента по причине невозможности соблюдения протокола.

Голимумаб - рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG₁, связывающееся с растворимым и трансмембранным ФНО- α . Собственный опыт применения голимумаба представлен в лечении 9 больных с высокой степенью активности РА, ранее не ответивших на терапию тсБАРП (метотрексатом) и не принимавших других обБАРП. Голимумаб вводили путем подкожных инъекций с помощью оригинальной шприц-ручки в дозе 50 мг каждые 4 недели. Пациенты также продолжали принимать МТ в оптимальной поддерживающей дозе (15 мг/нед.). Клиническую эффективность оценивали на 12 и 24 неделях терапии по критериям АСР. Так, 20% улучшение по числу болезненных и опухших суставов к 12-ой неделе отмечено у 4 больных (44,4%), а 50% улучшение - у 2 больных (22,2%). После 24 недель терапии, низкая активность заболевания отмечена практически у всех больных, а у одного пациента удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии ($DAS_{28} < 2,6$). Все пациенты продолжают находиться под наблюдением.

С учетом стремительности научно-исследовательского прогресса в сфере изучения РА, постоянно возникает необходимость обновления существующих подходов к терапии. В данной статье нами предоставлен обзор рекомендаций

EULAR, сформулированных ведущими европейскими экспертами, а также практические рекомендации для руководства врачей Украины по лечению РА. Основная цель при этом — оптимизация терапевтической стратегии, способствующая благоприятному исходу для пациентов и внедрение обновленных рекомендаций в ежедневную клиническую практику врача-ревматолога, других специалистов, оказывающих помощь больным РА [11].

Подводя итог вышеизложенному, нужно отметить, что биологические препараты постоянно находятся в центре внимания клиницистов и, зачастую, требуют индивидуализированного подхода к их применению. Поэтому, дальнейшая разработка новых групп биопрепаратов, их доскональное изучение на практике и совершенствование законодательной базы – конкретные задачи для медицинской науки в ближайшее время.

Список литературы:

1. Журавлева Л. В. Применение биологических препаратов в ревматологии с позиции доказательной медицины / Л. В. Журавлева, В. А. Федоров, Н. К. Александрова, Н. В. Ерахторина // Экспериментальна і клінічна медицина 2012. - № 1 (54). – С. 130-135.
2. Сигидин Я. А. К обобщенному анализу результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. - 2013. - т. 51 (№ 5). - С. 476-480.
3. Насонов Е. Л. Достижения ревматологии в XX веке / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2014. - т. 52 (№ 2). - С. 209-221.
4. Шуба Н. М. Опыт применения монотерапии тоцилизумабом и метилпреднизолоном больных ревматоидным артритом (клинические случаи) / Н. М. Шуба, Г. Д. Воронова, О. И. Сугак // Український ревматологічний журнал. - 2015. - № 61 (3).- С. 25-30.
5. Насонов Е. Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита 2013 - общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 6.- С. 609-622.
6. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. S. Smolen, R. Landewé, F. C. Breedveld [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – № 69 (6). – P. 964–975.
7. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis / J. A. Singh, D. E. Furst, A. Bharat [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. - № 64 (5). – P. 625-639.
8. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs - 2013 update /

J. S. Smolen, R. Landewé, F. C. Breedveld [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2014. - № 73 (3). – P. 492-509.

9. Коваленко В.Н. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании просмотра рекомендаций Европейской Антиревматической Лиги по лечению синтетическими и биологическими базисными болезнь-модифицирующими препаратами) / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич, Ю. В. Белявская // Український ревматологічний журнал. - 2013. - № 54 (4). - С. 97-104.

10. Наказ МОЗ України № 263 від 11.04.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті».

11. Насонов Е. Л. Аутоиммунные ревматические заболевания : итоги и перспективы научных исследований / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков // Научно-практическая ревматология. - 2015. - т. 53 (№3). - С. 230-237.

Резюме:

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ КЛЮЧИ К
ПРИМЕНЕНИЮ.

Журавлева Л.В., Федоров В.А., Сикало Ю.К., Ерахторина Н.В.

Авторами проведен обзор нормативной базы документов и современных литературных данных по ведению пациентов с ревматоидным артритом с использованием биологической терапии. Статья содержит краткое описание последних рекомендаций EULAR, нормативных документов МОЗ Украины по применению биологических агентов.

Abstract:

IMMUNOBIOLOGICAL THERAPY: CURRENT KEYS TO USE

Zhuravlyova L.V., Fedorov V.A., Sikalo Y.K., Erachtorina N.V.

The authors give a review of the regulatory framework documents and contemporary literature data on the management of patients with rheumatoid arthritis with biologic therapy. Article contains short description of the recent recommendations of EULAR and regulations of Ministry of Health of Ukraine for use of biological agents.

Резюме:

ИММУНОБІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ: СУЧАСНІ КЛЮЧІ ДО
ЗАСТОСУВАННЯ

Журавльова Л.В., Федоров В.О., Сікало Ю.К., Ерахторіна Н.В.

Авторами проведено огляд нормативної бази документів і сучасних літературних даних по веденню пацієнтів з ревматоїдним артритом з використанням біологічної терапії. Стаття містить короткий опис останніх рекомендацій EULAR та нормативних документів МОЗ України щодо застосування біологічних агентів.