

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

12 октября 2013 г. состоялась Конференция «Ревматологические заболевания: современные подходы к диагностике и лечению», организованная Министерством здравоохранения Украины и Ассоциацией ревматологов Украины при поддержке компании «Pfizer». В ходе мероприятия были рассмотрены современные аспекты фармакотерапии ревматических заболеваний, а также проблемы диагностики коморбидных состояний. В частности особое внимание уделено эффективности и безопасности применения биологических агентов согласно международным рекомендациям, а также таким вопросам, как коморбидные патологии при ревматических заболеваниях суставов, системных заболеваниях соединительной ткани, подходам к их выявлению и терапии.



Конференцию открыл **Владимир Николаевич Коваленко**, академик Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, директор ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», президент Ассоциации ревматологов Украины, по-

приветствовав собравшихся и выразив надежду, что данное собрание станет площадкой для обмена опытом и дискуссий медицинской общественности.



С докладом на тему «Этанерцепт в терапии ревматоидного артрита (РА) и ювенильно-идиопатического РА: более чем десятилетняя история опыта и терапевтического успеха» выступил **Джозеф Смолен**, профессор Венского медицинского университета, заведующий отделения внутренних за-

болеваний клиники Allgemeines Krankenhaus (Вена, Австрия). Он отметил, что этанерцепт совсем недавно появился на украинском фармацевтическом рынке, и именно поэтому, а также ввиду более чем 10-летнего успешного опыта применения данного препарата, оратор решил посвятить большую часть своего доклада показателям эффективности и особенностям профиля безопасности данного лекарственного средства.

Дж. Смолен напомнил, что история препаратов, воздействующих на фактор некроза опухоли (ФНО)- α , началась в 1998 г., когда был одобрен первый препарат моноклональных антител к ФНО — инфликсимаб. Однако этанерцепт стал первым ингибитором ФНО, предназначенным для лечения при РА. Таким образом, этот препарат уже более 10 лет успешно применяют для лечения пациентов с этим заболеванием. За это время появились и другие ингибиторы ФНО, а также ингибиторы рецепторов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ингибиторы Т-лимфоцитов и анти-В-клеточные препараты.

Дж. Смолен коротко остановился на патогенезе РА, акцентировав внимание на таком ключевом моменте, как синтез макрофагами и фагоцитами провоспалительных цитокинов, что наряду с развитием воспаления и появлением болезненных ощущений приводит к активизации астроцитов и хондроцитов, которые способствуют усилению костно-дегенеративного процесса. ФНО — основной цитокин, поддерживающий воспалительный процесс при РА. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. Значительная часть патологических изменений в суставах при РА возникает под воздействием провоспалительных молекул, вовлеченных в систему, контролирующую ФНО.

Этанерцепт — димерный химерный белок, который получают методом геной инженерии путем присоединения внеклеточного лигандсвязывающего домена рецептора-2 ФНО человека к Fc-домену человеческого иммуноглобулина G. Димерные растворимые рецепторы, такие как этанерцепт, имеют большее сродство к ФНО, чем мономерные рецепторы, и поэтому являются значительно более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНО с их клеточными рецепторами. Кроме того, использование области Fc иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора удлинит период полураспада молекулы. Таким образом, этанерцепт благодаря димерной форме лучше удерживает молекулу ФНО, обладает более длительным периодом полураспада и большим потенциалом для нейтрализации ФНО.

Эффективность применения этанерцепта исследовали в различных популяциях пациентов с РА: с высокой активностью заболевания, несмотря на применение метотрексата; у пациентов, которые не принимали метотрексат, с достоверным или ранним РА; с умеренной активностью заболевания и в исследовании индукции отмены.

В 1999 г. проведено исследование эффективности сочетанного применения этанерцепта и метотрексата у пациентов с РА, у которых, несмотря на применение метотрексата, сохранялась высокая

активность заболевания. Результаты этого исследования были представлены как доля улучшения состояния здоровья пациентов с РА с помощью критериев ответа на терапию, разработанных Американской коллегией ревматологов (ACR). Так, для сочетанной терапии этанерцептом и метотрексатом показатель ACR20 составил 70%, для ACR50 — 40%, для ACR70 — 15% соответственно. Данные показатели были статистически достоверно выше по сравнению с группой, принимавшей метотрексат и плацебо.

Также эффективность применения этанерцепта изучали у пациентов с РА, ранее не принимавших метотрексат. Пациентов распределили на три группы: в 1-й получали только метотрексат, во 2-й — этанерцепт, в 3-й — этанерцепт + метотрексат. Показатели ACR20; 50; 70 для 3-й группы были статистически достоверно выше по сравнению как с группой, получавшей метотрексат, так и с группой, принимавшей этанерцепт. Результаты данного исследования свидетельствуют в пользу того, что комбинированная терапия является наиболее эффективной, в то время как соответствующие показатели групп, принимавших метотрексат или этанерцепт, между собой не отличались по уровню ответа. Дж. Смолен отметил, что этанерцепт доказал свою эффективность и в сочетании с другими болезнью-модифицирующими препаратами.

Комбинированная терапия также была более эффективной и по показателю HAQ (Heath Assessment Questionnaire — Опросник оценки состояния здоровья). Так, значительное улучшение по данному показателю отмечали уже на 3-м и 6-м месяце терапии, применение комбинированной терапии способствовало снижению HAQ по сравнению с группами, получавшими препараты в монотерапии, примерно на 50%. При этом показатель HAQ групп, получавших препараты в монотерапии, между собой достоверно не отличался.

Одной из особенностей РА является наличие костно-деструктивных изменений. Необходимо обратить внимание, что применение только метотрексата, как и отсутствие лечения, ведет к линейному прогрессированию заболевания. Применение этанерцепта хотя и не останавливает полностью прогрессирование костно-деструктивных изменений, однако статистически достоверно тормозит эти процессы по сравнению с метотрексатом.

В двух других исследованиях изучали эффективность применения этанерцепта у пациентов, ранее не применявших метотрексат. В исследовании TEMPO принимали участие пациенты с активным РА, а в исследовании COMET — с ранним РА. Согласно данным, полученным в ходе исследования COMET, результаты лечения пациентов, получавших комбинацию препаратов, были статистически достоверно лучше по сравнению с группами монотерапии. Так, в случае комбинированной терапии ACR20 составил 86%, ACR50 — 70%, ACR70 — 50%.

Достижение ремиссии является одной из целей терапии РА. Как отметил Дж. Смолен, в западных странах ремиссии достигают ≈30% пациентов, у 20% отмечают низкую активность заболевания, у >45% — умеренную. Следует отметить, что умеренная активность заболевания со временем приводит к нарушению трудоспособности у 45% пациентов, в связи с чем необходимо уделять большое внимание снижению активности заболевания у данного контингента больных.

В этом контексте особый интерес представляет исследование PRESERVE, в котором приняли участие пациенты с достоверным РА с умеренной активностью заболевания, несмотря на применение метотрексата. После применения этанерцепта в течение 9 мес у 86% данных пациентов была отмечена низкая активность заболевания, а у 40% — ремиссия по показателю SDAI (Simplified Diseases Activity Index). Установлено, что терапия с применением этанерцепта более результативная у пациентов в возрасте <40 лет, и у которых показатель HAQ в пределах 1,0–1,5.

В другом исследовании PRIZE изучали эффективность этанерцепта у пациентов с ранним РА. Пациентам, 90% из которых ранее не получали болезнью-модифицирующие препараты, назначали этанерцепт (50 мг/нед) и метотрексат (10–25 мг/нед). Через 1 год ≈95% пациентов, завершивших исследование, достигли низкой активности заболевания по показателю DAS28 и 98% — по показателю SDAI. При этом по SDAI >80% находились в состоянии ремиссии. Потом пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания, рандомизировали на три группы: в 1-й получали сниженную дозу этанерцепта, во 2-й — только метотрексат, в 3-й отменили оба препарата. В резуль-



тате многие пациенты 3-й группы вышли из состояния низкой активности заболевания или ремиссии, во 2-й группе большинство пациентов остались в состоянии низкой активности заболевания, а многие в состоянии ремиссии, аналогичная ситуация наблюдалась и для 1-й группы.

Во второй фазе исследования PRESERVE также пациенты, достигшие ремиссии или низкой активности заболевания, были рандомизированы на три группы: в 1-й получали обычную дозу этанерцепта, во 2-й — сниженную дозу этанерцепта, в 3-й — не получали препарат. В результате в группах, получавших обычную и сниженную дозу этанерцепта, отмечены хорошие результаты, в то время как отмена препарата привела к тому, что 50% вышли из состояния низкой активности заболевания. Дж. Смолен подытожил, что применение этанерцепта в обычной дозе очень важно при индукции ремиссии, а на последующих этапах дозу препарата можно снизить без значительного изменения состояния пациентов. Таким образом, применение этанерцепта у пациентов с недостаточным ответом на метотрексат и умеренной активностью заболевания является целесообразным.

Итак, применение этанерцепта является эффективным методом лечения для различных популяций пациентов с РА.

Конференцию продолжил В.Н. Коваленко с докладом на тему «Коморбидность в ревматологии: актуальность и реальность». Он подчеркнул, что сегодня проблема коморбидности недостаточно актуализирована в современной медицине. В последнее время она начала обсуждаться в отношении кардиологических и ревматологических заболеваний. Однако по-прежнему существует ряд вопросов, требующих ответа. К сожалению, как отметил В.Н. Коваленко, на сегодня нет единой методологической концепции коморбидности. Ведь не любое сочетание заболеваний является коморбидным. Заболевания только тогда можно причислить к коморбидным, если их объединяет единая патофизиологическая платформа.

Сегодня в Украине на 1 взрослого приходится в среднем 2 заболевания, при этом с возрастом этот показатель повышается до 3–4. Среди наиболее распространенных коморбидных заболеваний можно выделить сахарный диабет, ревматические заболевания, сердечно-сосудистую патологию, в том числе метаболический синдром и атеросклероз. Так, согласно статистическим данным, риск сердечно-сосудистой смертности значительно возрастает при наличии РА. Сахарный диабет в 70% коморбидно сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом в результате лечения этих двух заболеваний может развиться уже фармакотерапевтическая коморбидность.

Интерес также представляет сочетание метаболического синдрома и ревматических заболеваний, в том числе РА. Так, у пациентов с РА метаболический синдром отмечается значительно чаще. Для этих заболеваний характерно повышение уровня маркеров иммунного статуса, что демонстрирует их

связь на молекулярном уровне. Совокупность этих заболеваний может приводить к развитию таких сердечно-сосудистых патологий, как атеросклероз.

Еще одним заболеванием, которое в последние годы получило значительное распространение, является подагра. Эта патология также представляет интерес в контексте развития коморбидности. В частности при подагре отмечается повышенная вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как отметил, В.Н. Коваленко, повышение уровня мочевой кислоты может быть ассоциировано не только с подагрой, но и свидетельствовать об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, таким образом, приводить к развитию сердечно-сосудистой патологии. Повышенный уровень мочевой кислоты также может указывать на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, что, в свою очередь, может индуцировать формирование атеросклеротических бляшек. В.Н. Коваленко подчеркнул, что сегодня уже найден механизм, благодаря которому удалось связать повышенный уровень мочевой кислоты и эндотелиальную дисфункцию, он заключается в воздействии на ксантиноксигеназу, задействованную в синтезе мочевой кислоты. Кроме того, при повышенном уровне мочевой кислоты может отмечаться развитие почечных эффектов, неалкогольного гепатита, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Таким образом, актуализация проблемы коморбидности открывает новые возможности для терапии. Например, с помощью монопрепаратов, влияющих на уровень мочевой кислоты, можно было бы решить проблему коморбидности данных заболеваний.

В.Н. Коваленко также акцентировал внимание на том, что наряду с уровнем мочевой кислоты, существуют и другие маркеры и исследования, позволяющие диагностировать подагру. В частности, он напомнил о большом значении визуализации, в том числе с помощью УЗИ.

Также общую патофизиологическую платформу могут иметь некоторые онкологические и ревматические заболевания. Кроме того, некоторые суставные синдромы, отличающиеся неклассическим течением, могут быть предикторами онкологических заболеваний. Развитие многих ревматических и онкологических заболеваний ассоциировано с вирусными инфекциями. Сегодня появляется растущий пул данных, свидетельствующий о том, что те же вирусы выявляют и при некоторых заболеваниях сердца и печени.

Кроме того, В.Н. Коваленко остановился на вопросе коморбидности при применении биологических агентов, отметив, что сегодня имеются данные, свидетельствующие о том, что указанные лекарственные средства положительно влияют на сердечно-сосудистую систему. Докладчик также выразил уверенность в том, что применение иммунобиологических препаратов наряду с обоснованным использованием предикторов позволят повысить эффективность лечения таких ревматических заболеваний, как РА, в несколько раз.



Сравнительную характеристику эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α по данным рандомизированных контролируемых и постмаркетинговых исследований представил **Олег Борисович Яременко**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный ревматолог

Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Он отметил, что сегодня на украинском рынке присутствуют три ингибитора ФНО-альфа (этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб), поэтому особенный интерес представляет сравнение их эффективности. Особенно это актуально ввиду того, что этанерцепт является новым препаратом для Украины, хотя опыт его применения в мировой медицинской практике насчитывает более 10 лет. Докладчик подчеркнул, что на сегодняшний день доступно очень ограниченное количество сравнительных исследований эффективности и профиля безопасности различных ингибиторов ФНО. По этой причине приходится прибегать к непрямому сравнению эффективности данных препаратов. В этом контексте большие возможности предоставляют регистры пациентов, принимающих биологические препараты, в том числе ингибиторы ФНО. Сегодня существует достаточное количество регистров, существующих >10 лет и насчитывающих десятки тысяч пациентов, что позволяет провести серьезный статистический анализ эффективности и профиля безопасности данной группы препаратов. Такие регистры ведутся в Дании, Швеции, Испании, Германии, США и пр. Согласно приведенным в них данным в большинстве случаев этанерцепт и адалимумаб превосходят по эффективности инфликсимаб при лечении РА, также они реже отменяются в связи с неэффективностью или наличием побочных эффектов. Так, согласно данным испанского регистра, риск отмены инфликсимаба из-за неэффективности в $\approx 2,7$ раза выше по сравнению с этанерцептом. Сходные данные получены и в отношении комбинаций ингибиторов ФНО и метотрексата по данным шведского и немецкого регистров. При этом достоверных отличий между показателями эффективности этанерцепта и адалимумаба не выявлено. Согласно данным датского регистра, наибольшая приверженность лечению в течение 3 лет наблюдения отмечается среди пациентов, применяющих этанерцепт.

Большой интерес представляют данные американского проспективного исследования, в котором в течение 11 лет изучали эффективность и профиль безопасности этанерцепта у больных с ранним и длительно текущим РА. Оказалось, что даже длительное применение этанерцепта не приводило к снижению его эффективности, необходимости повышения дозы препарата или его замены, связанных с выработкой антител к ингибитору ФНО.

Это связано с тем, что этанерцепт обладает одним из наименьших показателей иммуногенности среди ингибиторов ФНО. При этом согласно данным контролируемых исследований применение этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба при анкилозирующем спондилоартрите и псориатическом артрите характеризуется сопоставимыми показателями эффективности в отношении суставного синдрома, независимо от длительности приема. Что же касается профиля безопасности этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба, то, как отметил докладчик, согласно данным Кокрановского обзора (2011), прекращение лечения из-за побочных эффектов этанерцепта и адалимумаба наблюдается значительно реже по сравнению с инфликсимабом.

Подводя итоги О.Б. Яременко отметил, что в стране с наибольшим опытом применения ингибиторов ФНО — США, где в течение 2,5 лет терапию с использованием данной группы препаратов получали более 30 тыс. пациентов, чаще всего назначают именно этанерцепт — в >50% случаев.



Тему эффективности ингибиторов ФНО- α , применяемых в ревматологии, продолжила **Неонила Михайловна Шуба**, профессор, вице-президент Ассоциации ревматологов Украины, заслуженный врач Украины, профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицин-

ской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, уделив особое внимание вопросам иммуногенности биопрепаратов и ее влиянию на их эффективность. Ко всем биологическим агентам синтезируются антитела. Однако структура и функции у них отмечаются в зависимости от особенностей биологического агента. Различают нейтрализующие и ненейтрализующие антитела. Нейтрализующие антитела связываются с активным участком терапевтического протеина и ингибируют его функцию, в результате чего эффективность терапии снижается. Нейтрализующие антитела связываются также с терапевтическим белком, но не влияют на его изначальную активность по связыванию с рецепторами, однако они могут изменять его фармакокинетику и влиять на эффективность терапии.

На сегодняшний день не существует методов, с помощью которых можно прогнозировать иммуногенность препарата. Антитела, вырабатываемые к инфликсимабу или адалимумабу, могут влиять на фармакокинетику, профиль безопасности и эффективность этих препаратов. При этом антитела к этанерцепту практически не обладают такими свойствами. Вероятность выработки антител к этанерцепту составляет около 6%, к адалимумабу — 30%, а к инфликсимабу — >40%. Степень иммуногенности этих препаратов связана с особенностями строения молекул. Так, этанерцепт представляет собой растворимый ингибитор к рецептору ФНО- α , соединенный с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G, а адалимумаб наряду с Fc-фрагментом имеет в своей структуре вари-

абельный Fab-фрагмент человеческого иммуноглобулина, ответственный за связывание с ФНО- α , в состав инфликсимаба также входят Fc- и Fab-фрагменты, однако последний имеет не человеческое, а мышинное происхождение. Нейтрализующие антитела образуются именно к Fab-фрагментам, а Fc-фрагменты индуцируют продукцию ненейтрализующих антител. Поэтому благодаря структуре, не включающей Fab-фрагменты, этанерцепт практически не вызывает образования нейтрализующих антител, что позволяет достичь долгосрочной эффективности при его применении. Выработка антител к биопрепаратам приводит к снижению их уровня в крови и, таким образом, уменьшению выраженности клинического эффекта.

При этом вероятность выработки антител варьирует в зависимости от заболевания. Так, для инфликсимаба при РА этот показатель составляет 43%, при анкилозирующем спондилите — 29%, при болезни Крона — 36%, и во всех этих случаях отмечается значительное снижение эффективности терапии. Аналогичные показатели для адалимумаба составляют 17; 30 и 17% соответственно и также негативно отражаются на эффективности терапии. При этом применение наряду с ингибиторами ФНО метотрексата снижает вероятность образования антител как к адалимумабу, так и к инфликсимабу. Для этанерцепта вероятность выработки антител при РА составляет всего лишь 3%, при анкилозирующем спондилите — 0%, при ювенильном РА — 8%. Во всех этих случаях выработка антител не имеет клинического значения в эффективности лечения. При применении наряду с этанерцептом метотрексата уровни этанерцепта в крови не изменяются.

С целью повышения эффективности возникла необходимость повышения применяющейся дозы препарата, что обусловлено выработкой антител к нему. Вероятность такого повышения для этанерцепта составляет всего лишь 2,5%, тогда как для адалимумаба — 9,6%, инфликсимаба — 35%.

Что же касается методов, позволяющих определить наличие антител к биологическим препаратам, то сегодня, как отметила Н.М. Шуба, ни один из доступных тестов не позволяет определить все существующие типы антител. При этом все методы исследований отличаются по специфичности и чувствительности. Для многих вариантов метода ELISA характерно неспецифическое связывание, которое может повлиять на корректность результатов. В последнее время наиболее используемыми методами определения иммуногенности являются двухстадийный анализ ELISA и радиоиммунный анализ.

Как видно из представленных данных, иммуногенность биологических препаратов существенно влияет на их эффективность. Иммуногенность зависит от структуры биологических препаратов: лекарственные средства, являющиеся антителами к цитокинам, обладают иммуногенностью с синтезом нейтрализующих их эффективность антител. Препараты, созданные на основе рецепторов, вызывают синтез ненейтрализующих антител, которые существенно не влияют на их активность. Эффективность терапии с помощью биологических агентов, к которым образуются нейтрализующие антитела, можно повысить:

1) путем повышения дозы препарата, 2) включением в терапию метотрексата или глюкокортикоидов, 3) с помощью замены иммунобиологического препарата (растворимые рецепторы к ФНО-альфа).



В ходе конференции также рассмотрены новые рекомендации, которые касаются предупреждения развития туберкулеза у пациентов, получающих биологическую терапию. Вопросы, связанные с вероятностью развития различных оппортунистических инфекций при применении биологических агентов осветила **Гармиш Елена Алексеевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», в докладе на тему «Профиль безопасности при использовании биологической терапии. Туберкулез и другие инфекции». Докладчик сфокусировала свое внимание на одних из наиболее распространенных в Украине инфекционных заболеваниях — туберкулезе и вирусном гепатите В, которые с высокой вероятностью могут манифестировать у пациентов при проведении иммуносупрессивной терапии. Она напомнила присутствующим, что с 1995 г. в Украине объявлена эпидемия туберкулеза. В 2011 г. заболеваемость составила 67,2 случая на 100 тыс. населения, смертность — 15,3 на 100 тыс. Поэтому очень важными являются стандартизация подходов к диагностике и профилактике латентной туберкулезной инфекции у пациентов, получающих биопрепараты.

Еще одной частой инфекцией, которая может манифестировать при применении иммунобиологических препаратов, является вирусный гепатит В. Пациенты с этим заболеванием, получающие иммуносупрессивную терапию, являются тем контингентом больных, у которых отношение к традиционным рекомендациям по лечению хронического гепатита В должно быть существенно пересмотрено. Ведение таких пациентов должно осуществляться врачами нескольких специальностей, поскольку маркеры хронического гепатита В могут определяться у больных ревматологических, онкогематологических клиник, стационаров, осуществляющих трансплантацию солидных органов. Е.А. Гармиш подробно остановилась на методах оценки вероятности развития данных инфекций и подходах по профилактике их развития.

С заключительным словом выступил В.Н. Коваленко и выразил надежду, что обсуждаемая на конференции информация поможет обосновать подходы к выбору препаратов, оценивая все значимые факторы и опираясь на данные доказательной медицины.

**Евгения Лукьянчук,
фото Сергея Бека**

**Напечатано
при поддержке представительства
«Файзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн» в Украине**