

Д.Г. Рекалов¹
А.В. Кулинич²
В.И. Кравченко¹
А.В. Прыткова²
И.А. Бринер²
И.А. Данюк²

¹Запорожский
государственный
медицинский университет

²КП «Запорожская областная
клиническая больница»
Запорожского областного
совета

Ключевые слова: биологические агенты, тоцилизумаб, синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, монотерапия.

БАЛАНС МЕЖДУ ПОЛЬЗОЙ И РИСКОМ В ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Одной из важнейших стратегий по эффективному и рациональному лечению пациентов с ревматоидным артритом является максимально раннее применение синтетических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (сБМПРП) и биологических агентов (БА) как в монотерапии, так и в комбинации. В представленной работе проанализированы данные, позволяющие систематизировать подходы в терапии при ревматоидном артрите в различных клинических ситуациях, а также определить показания для проведения монотерапии БА при наличии низкой приверженности к длительной терапии, связанной с неэффективностью и/или токсичностью традиционных сБМПРП.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое, системное аутоиммунное заболевание, способное привести к деструкции и физической дисфункции суставов, существенно влияющее на заболеваемость и летальность [9].

Согласно существующим терапевтическим рекомендациям, болезнь-модифицирующее лечение при РА назначает врач-ревматолог с целью достижения ремиссии и/или минимальной активности заболевания [1]. Эффективными и целесообразными компонентами патогенетической терапии при РА являются синтетические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (сБМПРП), способные позитивно влиять на течение заболевания, замедлять структурные изменения в суставах, предупреждать потерю трудоспособности, раннюю инвалидизацию [1, 9].

С учетом долгосрочной клинической и рентгенографической эффективности, атерозащитного эффекта, гибкости путей введения — препаратом выбора среди сБМПРП считается метотрексат (МТ) [17]. К сожалению, тотальная приверженность длительного применения МТ является практически неосуществимой терапевтической задачей. Одними из наиболее частых причин отмены МТ являются побочные эффекты. Согласно данным литературы, врачи значительно реже фиксируют значимые нежелательные явления (НЯ), в то время как больные РА склонны, как правило, сообщать о более «субъективных» симптомах. Что приводит к росту числа пациентов, «не готовых, ни при каких обстоятельствах» продолжать применять лекарства, связанные с определенными НЯ (такими как тошнота и рвота) [7]. Чаще всего проблемы безопасности при приеме МТ возникают у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, табакокурением, с нарушенной функцией почек, повы-

шенной массой тела, гиперлипидемией, патологией желудочно-кишечного тракта, сахарным диабетом.

Среди клинических и биологических факторов, связанных с неэффективностью и/или токсичностью МТ, целесообразно выделить [18]:

- Связанные с пациентом (возраст, пол, раса, коморбидность).
- Связанные с болезнью (длительность, активность, имеющиеся поражения).
- Связанные с лечением (дозы, предыдущие лекарства, приверженность).

Представления о токсичности МТ во многом изменились после представления данных исследования CONCERTO [2], в ходе которого проанализированы результаты больных РА в различных группах, принимавших МТ в дозировке 20 мг/нед, с постепенным повышением дозы от 10 мг/нед, по 2,5 мг каждые 2 нед (табл. 1). Показано, что отсутствует явное влияние повышения дозы МТ на частоту развития большинства НЯ, за исключением инфекционных осложнений и патологической утраты волос.

Однако в ряде случаев больные РА пренебрегают лечебными рекомендациями, без наличия каких бы то ни было значимых НЯ, основываясь лишь на субъективном понимании возможных патологических изменений [5]. При этом частота и индивидуальный риск обострений РА у пациентов с «неадекватным» терапевтическим поведением значительно выше [4]. К участию в исследовании, проведенном в 2013 г., были приглашены все ревматологи Австралии, при этом каждый специалист обратился к 30 произвольным пациентам с РА с просьбой заполнить анкету; 78% пациентов на момент обследования принимали МТ, 17% прекратили прием МТ, 4% никогда не применяли МТ, а 1% — «не уверены». Анализ данных предпочтений пациентов показал, что большин-

ство — верили в важность МТ для лечения, но, более чем 35% больных не хотели бы его принимать [14]. Как следствие — низкая приверженность к длительной терапии может приводить в дальнейшем к ухудшению результатов лечения и сохранению/усилению активности заболевания, прогрессированию структурных изменений в суставах, снижению качества жизни и повышению расходов здравоохранения, обуславливает необходимость постоянного контроля врача-ревматолога — семейного врача/участкового терапевта после достижения ремиссии или минимальной активности заболевания [1].

Таблица 1

Данные исследования CONCERTO: частота возникновения НЯ при повышении дозы МТ у больных РА [2]

Доля НЯ, %	Доза МТ (мг/нед) при комбинации с АДА			
	2,5 (n=98)	5 (n=100)	10 (n=99)	20 (n=98)
НЯ, ведущие к отмене препарата	3,1	0	2,0	4,1
Серьезные НЯ	5,1	2,0	3,0	7,1
Инфекционные НЯ	20,4	17,0	24,2	34,7
Серьезные инфекции	0	2,0	0	0
Тошнота/рвота	7,1	5,0	13,1	8,2
Боль/дискомфорт в животе	6,1	6,0	7,1	12,2
Назофарингит	3,1	6,0	6,1	11,2
Головная боль	4,1	6,0	5,1	9,2
Ненормальная утрата волос	1,0	5,0	6,1	8,2

p<0,001; АДА — адалимумаб.

При невозможности достижения ремиссии/низкой активности заболевания у пациентов, принимающих сБМПРП, целесообразным является проведение комбинированного лечения. В 2000 г. в США был проведен опрос более чем 200 ревматологов, по данным которого, 46% специалистов подтвердили использование комбинированной терапии в период опроса в более чем 30% медикаментозных схем у больных РА, а 96% сообщили о том, что они когда-либо назначали комбинированное лечение [13], в том числе и в наиболее используемой комбинации последних лет — антагонисты фактора некроза опухоли (анти-ФНО)-α + МТ [12, 21]. Тем не менее, по данным литературы, примерно 40–50% пациентов, получающих анти-ФНО-α, имеют неадекватный ответ на лечение [12, 19]. Так, в метаанализе 36 клинических исследований из Medline, PubMed и EmBase [3] при сравнении эффективности и токсичности монотерапии и комбинированной терапии сБМПРП продемонстрированы очевидные выгоды от комбинированной терапии, особенно при раннем и установленном РА, анализируемые отдельно и вместе. А комбинации МТ + анти-ФНО-α и МТ + сульфасалазин и/или анти-маларийные препараты — признаны наиболее эффективными. Однако риск отмены комбинированной терапии вследствие токсичности был на 37% выше, чем при монотерапии (относительный риск (RR) 1,37; 95% доверительный интервал (CI) 1,16–1,62).

Учитывая отсутствие убедительных данных о преимуществах монотерапии различными биологическими агентами (БА), включая анти-ФНО-α (адалимумаб, голимумаб) и анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб), по сравнению с комбинированным лечением (табл. 2), со всеми сопутствующими позитивными

и негативными проявлениями у данной категории больных [6], целесообразно перспективными представляются альтернативные терапевтические направления и патогенетические звенья, особенно при наличии противопоказаний к применению сБМПРП и, как следствие, невозможности применения комбинации анти-ФНО-α + МТ и/или других базисных препаратов. Одной из подобных целей может служить провоспалительный цитокин — интелейкин (ИЛ)-6, отвечающий за активацию Т- и В-лимфоцитов, а также дифференциацию остеокластов. К настоящему моменту накоплен массив данных об эффективности и переносимости антагониста ИЛ-6 — тоцилизумаба (ТЦЗ) как при комбинированном лечении, так и в монотерапии. Например, в рамках исследования AMBITION [10] установлена более высокая и достоверно значимая эффективность монотерапии ТЦЗ, которая, однако, ассоциировалась с повышением риска любых побочных эффектов и инфекционных осложнений (табл. 3). Результаты исследования AMBITION, а также SATORI [16] продемонстрировали, что монотерапия ТЦЗ является более эффективной в сравнении с монотерапией МТ у пациентов с первичным применением вышеуказанных препаратов. Так, показано, что пациенты, не принимавшие БА, значительно реже достигали целевых показателей низкой активности заболевания и/или ремиссии, при этом подобные результаты зафиксированы как у лиц с ранней, так и с развернутой стадией РА, и не зависели от предшествовавшей терапии МТ и сБМПРП [10].

Таблица 2

Сравнительная эффективность комбинированной схемы лечения БА + МТ vs монотерапия БА [6]

Препарат	Монотерапия		
	превосходит плацебо	сравнима с монотерапией МТ	сравнима с комбинацией БА + МТ
Адалимумаб	✓	✓	х
Этанерцепт	Нет данных	✓	✓ / х
Голимумаб	✓	✓	х
Цертолизумаб	✓	Нет данных	Нет данных
Абатацепт	✓	Нет данных	✓
Ритуксимаб	Нет данных	✓	Нет данных
Анакинра	✓	Нет данных	Нет данных

В исследовании SURPRISE, проведенном в 2013 г., на протяжении 24 нед оценивали эффективность и безопасность монотерапии ТЦЗ в сравнении с комбинированной терапией ТЦЗ + МТ у пациентов с неадекватным ответом на предшествующее лечение МТ [22]. Анализ полученных данных свидетельствовал о высокой клинической эффективности обеих лекарственных схем: ремиссию по DAS28 регистрировали у 59,4% пациентов в группе монотерапии и 71,6% больных, получавших комбинированное лечение (p<0,05), а также сопоставимость серьезных НЯ, зарегистрированных в обеих группах наблюдения, практически с одинаковой частотой (9,9 и 8,7% соответственно). Для обоснования целесообразности терапии представляет большое значение эффективность ТЦЗ у пациентов, резистентных к сБМПРП и БА группы ингибиторов анти-ФНО-α, а также возможность монотерапии ТЦЗ, согласно экспериментальным данным, максимально приближенным к реальной клинической практике.

Оценка эффективности ТЦЗ при РА по данным рандомизированных клинических исследований

Название исследования	Тип исследования, длительность, количество пациентов	Препараты сравнения, группы пациентов	Основные результаты
AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy)	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, 24 нед, n=673	(I) ТЦЗ 8 мг/кг ПЛ + МТ (II)	Ответ по критериям ACR 20/50/70 у пациентов группы I составил 70/44/28% соответственно; в группе II – 53/34/15%. DAS 28 < 2,6 у 34% (I) и 12% (II) (p<0,05)
SATORI (Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response) to methotrexate	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, 24 нед, n=125	ТЦЗ (8 мг/кг + (ПЛ) МТ (I) ТЦЗ (ПЛ)+МТ (II)	Ответ по критериям ACR 20/50/70 составил 80,3/49,2/29,5% (I) и 25,0/10,9/6,3% (II). Ремиссия по критериям DAS28 была достигнута у 43,1% (I), в группе II – у 1,6% пациентов (p<0,001)
ACT-RAY	Рандомизированное двойное слепое, 96 нед, n=556	(I) ТЦЗ 8 мг/кг + МТ (II) ТЦЗ 8 мг/кг	Ответ по критериям ACR 20/50/70 составил 71,8/45,1/24,9% (I) и 70,7/40,9/25,7% (II). Ремиссия по критериям DAS28 была достигнута у 40,4% (I), в группе II – у 34,8% пациентов (p<0,001)
SURPRISE (Success of Tocilizumab in RA Patients With Remission Induction and Sustained Efficacy After Discontinuation)	Рандомизированное контролируемое проспективное открытое, 24 нед, n=233	(I) МоноТЦЗ (8 мг/кг) vs ТЦЗ + МТ (II)	Ответ по критериям ACR 20/50/70 составил 66,7/53,2/36,0% (I) и 64,3/48,7/27,8% (II). Ремиссия по SDAI, CDAI и критериям ACR/EULAR (2011) была достигнута у 27; 30,6 и 20,7% (I) и у 36,5; 40 и 20% (II) (p<0,001)
ADACTA (Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis)	Рандомизированное двойное слепое исследование демонстрации превосходства с параллельными группами, 24 нед, n=326	ТЦЗ (8 мг/кг) (I) (II) адалимумаб (40 мг п/к + в/в ПЛ 1 раз в 4 нед)	Ответ по критериям ACR 20/50/70 составил 65,0/47,2/32,5% (I) и 49,4/27,8/17,9% (II) (p<0,001). Низкая активность/ремиссия по критериям DAS28 была достигнута у 51,5/39,9% (I), в группе II – у 19,8/10,5% (p<0,001)

ПЛ – плацебо.

Так, при анализе данных исследования ACT-RAY [8] установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ + МТ и монотерапия ТЦЗ способна не только улучшать клинико-лабораторные показатели (см. табл. 3), но и достоверно уменьшать выраженность синовита и остеита при динамической оценке суставов с помощью магнитно-резонансной томографии у больных РА, а также потенцировать сходные достоверные клинический и рентгенологический ответы на фоне обеих схем лечения, что указывает на целесообразность использования монотерапии ТЦЗ, особенно на фоне повышенного уровня печеночных трансаминаз у пациентов, применявших комбинированное лечение. При сравнении разных подгрупп БА в исследовании ADACTA [20] получены данные о превосходстве монотерапии ТЦЗ над монотерапией адалимумабом по снижению клинико-лабораторной активности РА у пациентов — неответчиков на предшествующую терапию МТ или с наличием противопоказаний к продолжению лечения МТ (или не показано). При этом профиль безопасности обоих БА соответствовал представленным ранее экспериментальным данным клинических исследований. Согласно принципам treat-to-target (T2T), рациональной стратегией терапии РА в реальной клинической практике является постоянная оценка эффективности лечения [20]. Одним из важных атрибутов антиревматических препаратов, способствующих контролю над заболеванием — является тенденция к нарастанию эффективности терапии в процессе длительного лечения. Для ТЦЗ подобный эффект показан в открытом исследовании STREAM [15], в которое были включены 144 пациента, получавших монотерапию ТЦЗ (8 мг/кг массы тела каждые 4 нед) в течение 96 нед (см. табл. 3). Экспериментальные данные подтвердили отсутствие снижения эффективности на фоне длительной монотерапии ТЦЗ и возможность

достижения ремиссии у более чем половины пациентов по окончании периода наблюдения. В этой связи представляют несомненный интерес данные исследования DREAM [11], целью которого являлось изучение возможности достижения безмедикаментозной ремиссии/низкой активности заболевания у пациентов с РА после отмены монотерапии ТЦЗ. Согласно полученным данным, при монотерапии ТЦЗ безбиологическая ремиссия/низкая активность заболевания возможна без сопутствующего применения сБМППП. Так, среди пациентов, достигших низкой активности заболевания (согласно показателям DAS28) в течение длительного периода монотерапии ТЦЗ, эффективность сохранялась в течение 12 мес после отмены БА без дополнительного применения сБМППП, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Для соблюдения плана терапии и эффективного контроля активности заболевания необходима преемственность в работе врачей-ревматологов и врачей общей практики — семейных врачей/участковых терапевтов.

2. Тщательный мониторинг позволяет оценить не только эффективность терапии, но и достоверно определить переносимость, частоту развития побочных событий.

3. БА необходимо применять преимущественно в комбинации с МТ или другими сБМППП.

4. В случае ограничений для комбинированной терапии (непереносимость МТ, противопоказания к назначению МТ, предпочтения пациента) — целесообразно назначение ТЦЗ в монотерапии, без статистически значимого снижения эффективности лечения, по сравнению с комбинацией с МТ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваленко В.М., Яременко О.Б. та ін. (2015) Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит». Укр. ревматол. журн., 1(59): 9–27.
2. Burmester G.-R., Kivitz Alan J., Kupper H. et al. (2014) Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. Ann. Rheum. Dis., 0: 1–8 (doi:10.1136/annrheumdis-2013-204769).
3. Choy E.H.S., Smith C., Dore J., Scott D.L. (2005) A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. Rheumatology, 44: 1414–1421.
4. Cohen S.B., Cohen M.D., Cush J. et al. (2008) Unresolved issues in identifying and overcoming inadequate response in rheumatoid arthritis: weighing the evidence. J. Rheumatol., Suppl. 81: 4–30 (quiz 1–4) (Abstract/FREE Full text).
5. Contreras-Yanez I., Ponce De Leon S., Cabiedes J. et al. (2010) Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying anti-rheumatic drugs. Am. J. Med. Sci., 340: 282–290.
6. Emery P., Sebba A., Huizinga T.W. (2013) Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. (doi:10.1136/annrheumdis-2013-203485).
7. Fraenkel L., Bogardus S., Concato J. et al. (2004) Patient preferences for treatment of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 63: 1372–1378.
8. Huizinga T., Donka T., Conaghan P. et al. (2013) Clinical and radiographic outcomes at two years and the effect of tocilizumab (TCZ) discontinuation following sustained remission in the second year of the ACT-RAY study. Ann. Rheum. Dis., 72(Suppl. 3): 63.
9. Jacobsson L.T., Turesson C., Nilsson J. et al. (2007) Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 66: 670–675.
10. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. (2010) Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann. Rheum. Dis., 69: 88–96.
11. Manders S., Kievit W., Jansen T. et al. (2013) Significantly better results for TNFi combination therapy with MTX than TNFi mono and combination without MTX therapy in patients with RA: results from the DREAM registry. Ann. Rheum. Dis., 72(Suppl. 3): 73.
12. Marchesoni A., Zaccara E., Gorla R. et al. (2009) TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. Ann. NY Acad. Sci., 1173: 837–846.
13. Mikuls T.R., O'Dell J. (2000) The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys. Arthritis. Rheum., 43(2): 464–467.
14. Nash P., Nicholls D. (2013) Perceptions of methotrexate use in rheumatoid arthritis by rheumatologists and their patients: an Australian survey study. Int. J. Rheum. Dis., 16(6): 652–661.
15. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. (2008) Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study); evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann. Rheum. Dis., 68: 1580–1584.
16. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. (2009) Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod. Rheumatol., 19: 12–19.
17. Pincus T., Cronstein B., Braun J. (2010) Methotrexate—the anchor drug — an introduction. Clin. Exp. Rheumatol., 28: S1–S2.
18. Romão V.C., Lima A., Bernardes M. et al. (2014) Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? Immunol. Res. 60: 289–310.
19. Rubbert-Roth A., Finckh A. (2009) Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res. Ther., 11(Suppl. 1): S1.

20. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. (2010) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis., 69: 964–975.

21. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. (2010) Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann. Rheum. Dis., 69: 631–637.

22. Takeuchi T., Kaneko Y., Atsumi T. et al. (2013) Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). Ann. Rheum. Dis., 72(Suppl. 3): 62.

БАЛАНС КОРИСТІ ТА РИЗИКУ У ТЕРАПІЇ
ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Д.Г. Рекалов, О.В. Кулинич, В.І. Кравченко,
А.В. Приткова, І.А. Бринер, І.О. Данюк

Резюме. Однією з найважливіших стратегій щодо ефективного та раціонального лікування ревматоїдного артриту є максимально раннє призначення синтетичних хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (сХМПРП) і біологічних агентів (БА) як у монотерапії, так і в комбінації. У представленій роботі проаналізовані дані, що дозволяють систематизувати підходи в терапії ревматоїдного артриту в різних клінічних ситуаціях, а також визначити показання для проведення монотерапії БА за наявності низької прихильності до тривалої терапії, пов'язаної з неефективністю та/або токсичністю традиційних сХМПРП.

Ключові слова: біологічні агенти, тоцилізумаб, синтетичні хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати, монотерапія.

THE BALANCE BETWEEN BENEFITS
AND RISKS IN THE THERAPY
OF RHEUMATOID ARTHRITIS

D.G. Rekalov, A.V. Kulynych, V.I. Kravchenko,
A.V. Prytkova, I.A. Bryner, I.A. Daniuk

Summary. One of the important strategies for effective and efficient treatment of rheumatoid arthritis (RA) is associated with the early use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARD) and biological agents (BA), both as monotherapy and in combination. In this paper, we analyzed the data concerning systematic approach in the treatment of RA in a variety of clinical situations, as well as to determine the indications for the patients with a poor adherence on BA monotherapy and long-term treatment associated with inefficiency and/or toxicity of traditional sDMARDs.

Key words: biological agents, tocilizumab, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, monotherapy.

Адрес для переписки:

Рекалов Дмитрий Геннадиевич
69035, Запорожье, просп. Маяковского, 26
Запорожский государственный
медицинский университет
E-mail: direc@bigmir.net