

ВОЗМОЖНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В КАРЕЛИИ

**Марусенко Ирина Михайловна, Везикова Наталья Николаевна, Барышева Ольга
Юрьевна**

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

И.М. Марусенко
185910 Петрозаводск, пр-т Ленина, 33
E-mail: imarusenko@yandex.ru

Аннотация. Статья посвящена одной из актуальных проблем современной медицины – лечению ревматоидного артрита с использованием генно-инженерных биологических препаратов в Республике Карелия. Приведены данные о распространенности заболевания в мире и в России, об основных подходах к лечению заболевания, о месте генно-инженерных биологических препаратов в базисной терапии заболевания. Представлены обзор лекарственных препаратов, входящих в группу генно-инженерных биологических препаратов, мишени для их действия и данные об эффективности. С 2007 г. в Республике Карелия на базе ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» работает Центр антицитокиновой терапии. В статье приведены данные о количестве больных ревматоидным артритом и ювенильным ревматоидным артритом, в лечении которых с 2007 г. по 2013 г. использовались генно-инженерные биологические препараты. Проанализированы показания для назначения генно-инженерных биологических препаратов, эффективность инфликсимаба и ритуксимаба как наиболее часто используемых препаратов, приведены данные о частоте и выраженности побочных эффектов. Сделан вывод о том, что генно-инженерная биологическая терапия представляет собой эффективный и безопасный вариант лечения больных ревматоидным артритом и ювенильным ревматоидным артритом, который, к сожалению, может быть использован только у ограниченного количества больных в связи с высокой стоимостью лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, ритуксимаб.

THE POTENTIALITIES OF BIOLOGICAL THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN KARELIA

Irina M. Marusenko, Natalia N. Vezikova, Olga Yu. Barysheva

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

I.M. Marusenko

33 Lenin Avenue, Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: imarusenko@yandex.ru

Abstract. The article is devoted to one of the topical problems of modern medicine – the treatment of rheumatoid arthritis with the use of genetically engineered biological agents in the Republic of Karelia. Here we discuss data on the disease prevalence in the world and in Russia, describe main approaches to the treatment of rheumatoid arthritis and the role of genetically engineered biological agents in basic therapy of the disease. An overview of drugs included in the group of genetically engineered biological agents, their targets and effectiveness is presented. In Karelia, the Center of anticytokine therapy was established in 2007 on the basis of V.A. Baranov Republic Hospital of the Ministry of Healthcare. We report original data on the number of patients with rheumatoid arthritis or juvenile rheumatoid arthritis who were administered genetically engineered biological drugs since 2007 to 2013. We analyzed therapeutic indications for administration of genetically engineered biological drugs and efficacy of infliximab and rituximab considered as the most frequently used drugs. The data on the incidence and severity of side effects of these drugs are performed as well. We conclude that genetically engineered biological therapy is a safe and effective treatment option for patients with rheumatoid arthritis or juvenile rheumatoid arthritis, which, unfortunately, can be used only for a limited number of persons because of its expensiveness.

Keywords: rheumatoid arthritis, biological therapy, genetically engineered biological preparations, infliximab, rituximab.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием симметричного эрозивного артрита, в ряде случаев сочетающегося с внесуставными проявлениями.

Распространенность РА составляет в среднем около 0.7% всего населения земного шара, что позволяет говорить примерно о 63 миллионах больных. Заболевание встречается во всех возрастных группах, регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, поражает все расовые и этнические группы, при этом наибольшее количество больных составляют женщины от 40 до 60 лет. В Российской Федерации распространенность РА составляет от 0.12 до 0.7% в различных регионах, в среднем – 0.42% (Насонов, 2006; Насонов, 2007; Насонов, 2011).

В современной ревматологии РА по праву считается одной из центральных проблем современной медицины, что объясняется, в первую очередь, социальной значимостью заболевания. РА поражает лиц наиболее трудоспособного возраста, а экономические потери от этого заболевания для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца (ИБС). К сожалению, успехи, достигнутые в настоящее время в лечении РА, не позволяют замедлить прогрессирование заболевания у большинства пациентов. К кардинальным признакам РА относится неуклонно прогрессирующее поражение суставов, приводящее к инвалидности и снижению продолжительности жизни больных. Около 50% больных становятся инвалидами в первые 5 лет заболевания. В России средний возраст пациентов, выходящих на инвалидность, составляет 48 лет. Выживаемость неадекватно леченых пациентов с РА оказалась сопоставимой с такими заболеваниями, как лимфогранулематоз, сахарный диабет, инсульт и трехсосудистое поражение коронарных артерий при ИБС. РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет (Wolfe, 1998; Насонов, 2006).

Современная концепция лечения РА – treat to target – предполагает раннее начало терапии, достижение ремиссии заболевания и постоянную коррекцию базисной терапии в случае сохранения активности заболевания. Почти у 25% больных РА характеризуется тяжелым течением, наличием факторов неблагоприятного прогноза и неуклонным прогрессированием. Такие пациенты нуждаются в наиболее активной терапии – вероятнее всего, в виде комбинации принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические» агенты («biological» agents), и стандартных базисных препаратов (Насонов, 2002; Anderson, 2004; Насонов, 2007; van Vollenhoven, 2009; Насонов, 2012).

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по праву можно считать одним из наиболее значимых достижений современной фармакотерапии РА. К такого рода биопрепаратам относятся моноклональные антитела (АТ), блокирующие биологическую активность фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов и поверхностные антигены лимфоцитов; рекомбинантные молекулы, представляющие собой рецепторы различных цитокинов, и аналоги молекул, участвующих в активации Т-клеток. Первым ГИБП, зарегистрированным к применению при РА, был этанерцепт (энбрел) – рекомбинантный растворимый ФНО- α -рецептор, соединенный с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (Ig G) для подкожного применения (Nishimoto, 2004; Taylor, 2009). На сегодняшний день группа анти-ФНО представлена большим количеством моноклональных АТ к ФНО- α : инфликсимаб (ремикейд) – химерное АТ, содержащее мышинный фрагмент Ig, для внутривенного введения, адалимумаб (хумира), голимумаб (симпони) – полностью человеческие АТ для подкожного введения и сертолизумаб пэгол (симзия) – Fab-фрагмент молекулы человеческого АТ, соединенный с полиэтиленгликолем, также для подкожного введения. В отличие от стандартных базисных препаратов, для которых характерны неспецифические противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, ГИБП оказывают более селективное ингибирующее действие на синтез отдельных провоспалительных медиаторов, а

также на активность лимфоцитов (Maini, 2003; Anderson, 2004; Haque, 2005; Bokareva, 2007; Sibia, 2007; Сигидин, 2007).

При проведении большого числа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) получен достаточный объем данных, свидетельствующих о том, что применение ГИБП позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов даже у пациентов, устойчивых к предшествующей терапии стандартными базисными препаратами (Maini, 2003; Genovese, 2004; Keystone, 2004; Maini, 2004; Genant, 2005; Emery, 2006; Bokareva, 2007). Все ГИБП эффективны в комбинации с метотрексатом у пациентов с сохраняющейся на фоне стандартной терапии активностью заболевания, а также при раннем РА, что позволяет достигать длительных ремиссий (Emery, 2008; Guzman, 2008; Kremer, 2008; Smolen, 2008; Jones, 2010).

В настоящее время основным ограничением широкого применения ГИБП в Российской Федерации является их высокая стоимость, тем не менее, более 25% больных РА нуждаются в лечении ГИБП (Эрдес, 2001; Балабанова, 2012; Насонов, 2012). Проведенные фармакоэкономические исследования показывают, что достижение значимого клинического улучшения у больных РА требует существенных затрат. Например, стоимость достижения 50% улучшения по критериям American College of Rheumatology на одного пациента составляет \$31.108 при лечении этанерцептом и \$54.525 при лечении инфликсимабом. В 2002 г. в развитых странах Европы средняя стоимость ведения одного больного РА составляла €15 тыс. в год, причем из них только €5 тыс. расходовалось на прямые затраты, а €10 тыс. – на непрямые (Mittendorf, 2002; Moreland, 2004; Muller-Ladner, 2004).

Материалы и методы

Настоящее исследование посвящено анализу биологической терапии больных ревматоидным артритом в Республике Карелия.

С 2007 г. в Республике Карелия работает Центр антицитокиновой терапии (ЦАТ), организованный приказом главного врача на базе ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», в котором проводится терапия ГИБП. Отбор пациентов с РА на лечение ГИБП осуществляется специализированной комиссией ЦАТ. В первые годы работы ЦАТ имелась возможность назначать лишь инфликсимаб и ритуксимаб больным РА с группой инвалидности за счет федерального бюджета. Однако с 2010 г. Правительство Республики Карелия предусматривает дополнительное финансирование ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» для обеспечения населения республики дорогостоящими видами лечения, куда относятся и ГИБП. Благодаря этому, у ревматологического отделения имеется возможность использовать все ГИБП, зарегистрированные в РФ для лечения РА, но у единичных больных. Кроме того, ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» лицензирована к проведению рандомизированных клинических исследований (РКИ), и небольшой процент больных РА получает ГИБП в рамках РКИ.

Результаты

На начало 2013 года ситуация по лечению РА с использованием ГИБП в Республике Карелия выглядит следующим образом: инфликсимаб получали 19 пациентов с РА и 7 с ювенильным РА (ЮРА), адалимумаб – 1 больной РА и 2 больных ЮРА, этанерцепт – 1 больной РА и 2 больных ЮРА. Голимумаб только в форме для внутривенного введения получали 2 пациента с РА в рамках РКИ. Все ГИБП составляют группу блокаторов ФНО- α .

Нами обобщен опыт применения инфликсимаба при РА: из 19 больных было 14 женщин (73.7%) и 5 мужчин (26.3%), средний возраст которых составил – 45.7±10.2 лет, средняя длительность заболевания – 6.7±4.4 лет. Все пациенты получали инфликсимаб в стандартной дозе 3 мг/кг в комбинации с метотрексатом. В связи с высокой активностью

заболевания 5 больных (26.3%) получали системные глюкокортикоиды, которые удалось отменить на фоне терапии инфликсимабом.

Отмечена высокая клиническая эффективность инфликсимаба у больных РА, резистентных к предшествующей базисной терапии. У всех пациентов купировались внесуставные проявления РА после 2-3 инфузий, максимальный клинический эффект получен на 4-5 инфузии, с этого же времени отмечалась прибавка массы тела. Также отмечена достоверная динамика индекса активности DAS4 на фоне терапии инфликсимабом от 4.01 до 3.09. В дальнейшем в ходе терапии у 6 пациентов констатировано снижение эффективности терапии инфликсимабом, поэтому трем из них была назначена терапия ритуксимабом через 11, 15 и 25 месяцев после последней инфузии инфликсимаба.

Нежелательные явления при проведении терапии инфликсимабом отмечались редко: по одному случаю инфузионной и аллергической реакции в виде отека Квинке. Следует отметить, что самая длительная ремиссия, достигнутая при использовании инфликсимаба у больного РА, сохранялась в течение 3 лет на фоне продолжающейся базисной терапии метотрексатом в дозе 10 мг/нед.

Тоцилизумаб (группа блокаторов интерлейкинов) для внутривенного введения получали 5 пациентов в рамках постмаркетингового исследования IV фазы, по 2 больных РА и ЮРА получали тоцилизумаб за счет регионального бюджета, а в виде новой подкожной формы – 3 больных РА в рамках РКИ. Лечение последних двух групп пациентов продолжается.

Блокатор эффектов интерлейкина-6 (ALD518) получали 4 больных РА в рамках РКИ.

Третий антиинтерлейкиновый препарат – сецукинумаб – представляет собой человеческое моноклональное антитело к интерлейкину-17А для внутривенного и подкожного введения. В рамках РКИ 6 пациентов с РА получали сецукинумаб в качестве первого ГИБП, 3 из них продолжают участие в открытой фазе, а 2 пациента получают сецукинумаб в качестве второго ГИБП после анти-ФНО препаратов.

Терапия, направленная на подавление активности В-лимфоцитов (анти-В-клеточная), представлена в нашем ЦАТ, в первую очередь, ритуксимабом, который получали 14 больных с высокой степенью активности РА: 13 женщин (92.9%) и 1 мужчина (7.1%), средний возраст – 47.2 ± 15.7 лет, средняя длительность заболевания – 8.5 ± 4.9 лет. Все пациенты получали 2 стандартные инфузии ритуксимаба в дозе 1000 мг с премедикацией метилпреднизолоном 250 мг на фоне терапии метотрексатом. У 4 больных ритуксимаб вводился после терапии инфликсимабом, у 10 – как стартовый ГИБП. У всех больных на фоне введения ритуксимаба отмечен достоверный клинический эффект в течение 48 недель наблюдения, индекс активности DAS28 снижался с 6.06 до 3.96. В двух случаях была констатирована утрата эффекта ритуксимаба, и пациентам выполнены повторные инфузии через 17 и 25 месяцев в связи с вновь констатированной высокой активностью РА, 1 пациент получил три курса терапии ритуксимабом. Частота нежелательных явлений также была невысокой: в 1 случае отмечена инфузионная реакция и у 1 больной развилась флегмона дна полости рта.

Другой вариант анти-В-клеточной терапии получали 4 пациента в рамках РКИ. Препарат LY2127399 (tabalumab) – моноклональное человеческое антитело к фактору активации В-клеток для подкожного введения. Из включенных в исследование больных, 3 получали данный препарат в качестве первого ГИБП, а 1 – после анти-ФНО терапии. Однако исследование препарата LY2127399 досрочно прекращено в связи с отсутствием достоверной эффективности при проведении промежуточного анализа данных.

Подавление гиперактивации Т-лимфоцитов также является важным направлением в лечении РА. С этой целью используется препарат абатацепт – блокатор ко-стимуляции взаимодействия CD80 и CD86 на антиген-презентирующих клетках с CD28 на Т-лимфоцитах. Данный препарат получают 2 пациента с ЮРА за счет средств регионального бюджета.

Суммарные данные по частоте и структуре генно-инженерной биологической терапии, использованной у больных РА и ЮРА в Республике Карелия за период 2007–2013 гг., представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Опыт генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита и ювенильного ревматоидного артрита в Республике Карелия

Препарат	Количество больных РА	Количество больных ЮРА
Инфликсимаб	19	7
Адалимумаб	1	1
Этанерцепт	1	1
Голимумаб	2	-
Тоцилизумаб	10	2
Блокатор эффектов интерлейкина-6 (ALD518)	4	-
Сецукинумаб	6	-
Ритуксимаб	14	-
Tabalumab (LY2127399)	4	-
Абатацепт	-	2

Обсуждение

ГИБП существенно изменили наши возможности в лечении РА. Сегодня терапия ГИБП позиционируется как терапия второй линии при неэффективности метотрексата и других стандартных базисных средств (рекомендации EULAR, 2013). Современная тактика лечения РА направлена на раннее подавление активности и, следовательно, дальнейшее прогрессирование заболевания. Все ГИБП подтвердили свою высокую эффективность в сравнении с плацебо при проведении РКИ. Кроме того, для ингибиторов ФНО- α показано улучшение жизненного прогноза у пациентов с РА. Следует помнить, что зарегистрированные ГИБП для лечения РА должны назначаться в комбинации с метотрексатом, лишь для тоцилизумаба доказана одинаковая эффективность как в виде комбинированной, так и в виде монотерапии.

Наш собственный опыт применения различных ГИБП при РА свидетельствует о высокой эффективности современного лечения РА. В наблюдениях не было случаев первичной неэффективности любого ГИБП, отмечалась только вторичная утрата эффективности в отдельных случаях. Важным является факт, что у пациентов не было отмечено серьезных инфузионных реакций на внутривенно вводимые препараты и тяжелых инфекций при лечении ГИБП.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в Республике Карелия проводится современная терапия РА с использованием ГИБП, хотя обеспечение всех нуждающихся пациентов невозможно из-за недостатка средств. На сегодняшний день возможности лечения РА с использованием ГИБП в Республике Карелия расширились, в первую очередь, за счет регионального бюджета, а также РКИ. Несмотря на применение ГИБП у единичных пациентов, в ревматологическое отделение Республиканской больницы закупаются практически все зарегистрированные в нашей стране препараты. К сожалению, столь важный вариант активного, высокоэффективного, но дорогостоящего лечения РА, мы можем применять только у небольшого процента нуждающихся больных.

Библиография

1. Anderson DL. TNF inhibitors: a new age in rheumatoid arthritis treatment. *Am J Nurs* 2004, 104(2):60-68.
2. Bokareva M, Lindholm C, Zendjanchi K, Nadali M, Tarkowski A. Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis ant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. *Scand J Immunol* 2007, 66:467-483.
3. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(Suppl II):89.
4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006, 54:1390-1400.
5. Genant H, Peterfy C, Wu C, et al. An ACR20 response is not required for inhibition of structural damage progression by abatacept. *Arthr Rheum* 2005, 52:738-739.
6. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. *Rheum Dis Clin North Am* 2004, 30(2):311-328.
7. Guzman RA, Mera MV, Roa GM, et al. Rituximab: early use in patients with rheumatoid arthritis refractory to DMARD. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(suppl. II):358.
8. Haque UJ, Bathon JM. The role of biologicals in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005, 19(1):179-189.
9. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese M. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:86-88.
10. Keystone E, Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004, 30(2):349-364.
11. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Teng J, Becker JC, Westhovens R. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008, 58:953-963.
12. Maini RN, Taylor PC, Pavelka K, et al. Efficacy of IL-6 receptor antagonist MRA in rheumatoid arthritis patients with an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). *Arthr Rheum* 2003, 48:652.
13. Maini SR. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004, 30(2):329-347.
14. Mittendorf T, Mau W, Zeider H. Health economics research in the area of chronic polyarthritis. *Z Rheumatol* 2002, 61:21-29.
15. Moreland LW. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004, 22:39-53.
16. Muller-Ladner U. Are "biologics" in the treatment of rheumatoid arthritis really cost effective? *Internist* 2004, 45(12):1402-1406.
17. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthr Rheum* 2004, 50:1761-1769.
18. Sibilias J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25 (Suppl 46):46-56.
19. Smolen JS, Beaulieu A, Ruddert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008, 371:987-997.

20. Taylor PC, Feldman M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009, 5:578-582.
21. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009, 5:531-541.
22. Wolfe F, Hawley DJ. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability. A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998, 25:2108-2117.
23. Балабанова Р.М., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №6. – С.10-14.
24. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // Российский медицинский журнал. – 2006. – Т.8. – №14. – С.573-577.
25. Насонов Е.Л. Перспективы лечения ревматических болезней в начале XXI века // Терапевтический архив. – 2011. – №5. – С.5-9.
26. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основанной на доказательствах // Терапевтический архив. – 2007. – №12. – С.76-82.
27. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонифицированной медицины // Терапевтический архив. – 2012. – №5. – С.5-9.
28. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов // Терапевтический архив. – 2007. – №5. – С.5-8.
29. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т.10. – №6. – С.294-302.
30. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л., Ильина А.Е. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №3. – С.75-82.
31. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии. М, 2007.
32. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Тульных М.Ю. и соавт. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических перпаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №4. – С.4-13.