

УДК: 616.72-002.77

Новые возможности в лечении ревматоидного артрита

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, И.В. Иськова

Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологическая терапия

Ревматоидный артрит (РА) на настоящий момент является хроническим, изнуряющим заболеванием, при котором хронический эрозивный артрит сочетается с тяжелыми системными проявлениями, носящими характер аутоиммунного воспаления. Заболеваемость РА составляет около 3 случаев на 10000 населения, а показатель распространенности достигает 1% во всем мире. В большинстве случаев через 5 лет от дебюта заболевания 33% - 35% пациентов не могут заниматься своей профессиональной деятельностью, а через 10 - 15 лет многие имеют существенные необратимые нарушения функции суставов. Средняя продолжительность жизни у больных с РА сокращается в среднем на 5-10 лет, за исключением пациентов, ответивших на терапию. На увеличение уровня смертности влияют:

- возраст
- мужской пол
- положительный ревматоидный фактор (РФ)

- раннее эрозирование суставов
- наличие системных проявлений
- повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ)
- инфекции
- сердечно-сосудистые заболевания
- заболевания почек

Частота заболеваемости РА повышается с возрастом и достигает максимума к 35-50 годам. Таким образом, проблема терапии РА остается актуальной. За последние два десятилетия возможности оказания фармакологической помощи значительно улучшились, стало возможно лучше контролировать активность заболевания, развитие структурных необратимых повреждений и достижение долгосрочной ремиссии.

В основе патогенезе развития РА лежит нарушение регуляции иммунного ответа, о чем свидетельствует появление аутоантител, таких как антициклический цитруллинированный пептид и повышение уровня СРБ за много лет до появления

Табл. 1

Основные зарегистрированные в мире для лечения РА биологические препараты

Препараты	Цитокины
Инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел)	ФНО-альфа
Ритуксимаб (Мабтера)	В-лимфоциты (CD20)
Анакинра (Кинерет)	ИЛ-1
Абатацепт (Оренсия)	Костимуляция (CD80, CD86, CD28)
Тоцилизумаб (Актемпра)	ИЛ-6 (рецептор)

Табл. 2

Роль цитокинов в патогенезе РА

Показатель		ФНО- α	ИЛ -6	ИЛ -1
Воспаление	Повышение уровня в периферической крови и синовиальной жидкости	+	+	+
	Активация эндотелия	+	+	+
	Миграция нейтрофилов	+	+	+
	Секреция протеаз и матриксных металлопротеаз	+	+	+
Костная деструкция	Активация остеокластов	+	+	+
	Ингибирование функций остеобластов	+	+	+
Аутоиммунные нарушения	Стимуляция В-клеток	—	+	?
	Презентация Th 17	—	+	+
Системные проявления	Продукция острофазовых белков	+	+	+
	Анемия	+	+	+
	Поражение ЦНС	+	+	+

клинических симптомов. Основным местом синтеза провоспалительных цитокинов при РА является синовиальная ткань, где осуществляются основные механизмы активации аутоиммунного воспаления. Патологическая продукция многочисленных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа), интерлейкина (ИЛ) -1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов) присутствует у пациентов с РА. В результате процессов аутоиммунного воспаления и избыточной пролиферации синовиальной оболочки (паннуса) происходит разрушение различных тканей, в том числе хрящей, костей, сухожилий, связок и кровеносных сосудов. Изучение спектра и роли цитокинов на настоящий момент является актуальным в связи с разработкой нового направления в лечении, биологической терапии. Спектр препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза достаточно велик (таб.1).

Основными препаратами биологической тера-

пии, используемыми для лечения РА, являются антагонисты ФНО-альфа Инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел). Однако в последние годы накоплены данные о побочных эффектах данной группы препаратов, часть пациентов рефрактерна к терапии антагонистами ФНО-альфа изначально, или рефрактерность возникает в процессе лечения. Что заставило искать новые точки приложения в терапии РА. Одним из мощных провоспалительных цитокинов является ИЛ-6, который синтезируется многими иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами и др.) и обладает большим спектром провоспалительных биологических эффектов (табл.2). Среди системных эффектов ИЛ-6 на первый план выходят острофазовый ответ и анемия, связанные с повышенной продукцией острофазовых белков и гепсидина в печени. Не менее мощные и местные эффекты повышенного уровня ИЛ-6 - активация остеокластов и ингибирование функций остеобластов приводят к быстрой деструкции суставов, образованию паннуса и хроническому воспалению.

Тоцилизумаб (АК-ТЕМРА, «Ф. Хофман-Ля Рош Лтд», Швейцария) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG 1) к ИЛ-6, является первым и единственным препаратом, обладающим способностью подавлять ИЛ-6-зависимые воспалительные реакции. Согласно рекомендациям № 8, 9 EULAR относительно ведения

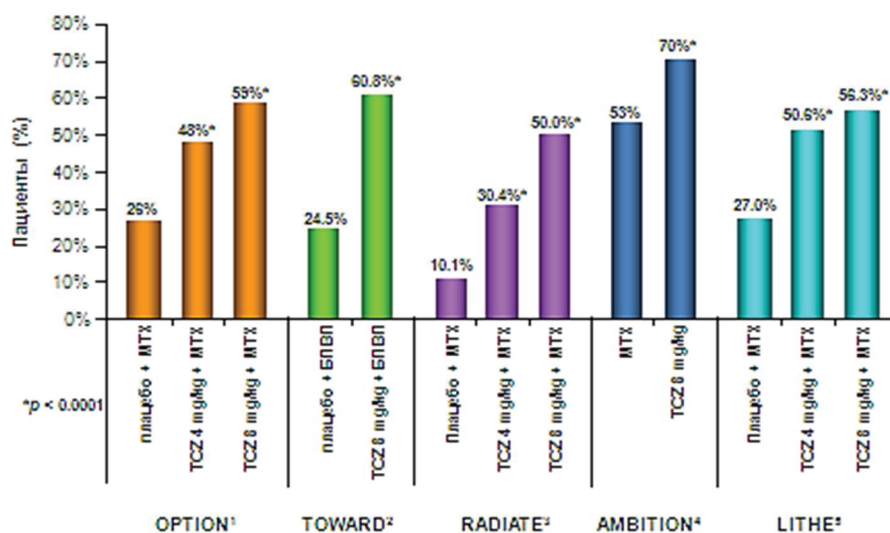


Рис.1
Динамика шкалы ACR20 на 24 неделе во всех исследованиях

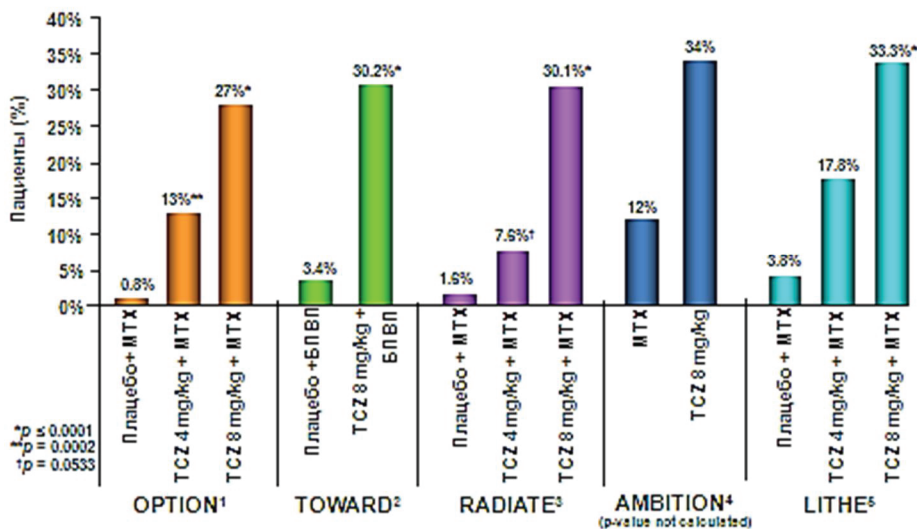


Рис.2
Динамика DAS28 - ремиссия на 24 неделе

пациентов с РА синтетическими и биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (2009г) тоцилизумаб введен в перечень биологических препаратов, используемых для лечения РА, а также в случае неудачи при лечении БПВП и ингибиторами ФНО-альфа. Препарат разрешен к применению при РА в странах Европейского сообщества и ряде других стран (в том числе в России с 2009 г.), как в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), так и в виде монотерапии для лечения пациентов с РА умеренной и выраженной степени активности.

Для изучения эффективности и безопасности тоцилизумаба были проведены 9 клинических мультицентровых исследований, доказавших его эффективность в качестве монотерапии и в комбинации с другими БПВП.

Главные критерии включения во все исследования были:

- Взрослые пациенты с длительностью заболевания РА ≥ 6 мес (AMBITION ≥ 3 мес)
- Неадекватный ответ на предыдущую терапию, определяемый как ЧПС ≥ 6* и ЧБС ≥ 8* (счет 66 ЧПС и 68 ЧБС)
- СРБ ≥ 10 мг/л или СОЭ ≥ 28 мм/ч
- Прием пероральных кортикостероидов (≤ 10 мг/сут в эквиваленте преднизолона) и НПВП в допустимых дозах, стабильных на протяжении последних 6 недель

Главные критерии исключения:

- Другие аутоиммунные заболевания
- Неконтролируемые сопутствующие заболевания
- Острые инфекционные заболевания

В исследованиях OPTION и TOWARD оценивалась эффективность и безопасность тоцилизумаба в монорежиме в дозе 4 мг/кг и 8 мг/кг или в комбинации с метотрексатом (OPTION) или другими БПВП

(TOWARD) у пациентов с РА с неадекватным ответом на метотрексат или БПВП. В исследовании AMBITION проводилась оценка эффективности тоцилизумаба в режиме монотерапии и монотерапии метотрексатом. До проведения данного исследования было проведено всего три работы по изучению эффективности монотерапии биологическими препаратами: ERA (этанерцепт, N=632), TEMPO (этанерцепт, N=682), premier (адалимумаб, N=686). Ни одно из перечисленных исследований не продемонстрировало убедительно превосходство над терапией

метотрексатом. По данным исследований монотерапия Тоцилизумабом (4 и 8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия метотрексатом (DAS 28), и различия были достоверны уже через 4 нед лечения. На фоне лечения Тоцилизумабом улучшались шкалы ACR20, ACR50, ACR70 на 24 неделе во всех исследованиях (рис.1). У трети пациентов, находившихся на терапии тоцилизумабом согласно DAS28 наблюдалась ремиссия на 24 неделе (рис.2).

Частота EULAR-ремиссии (DAS < 2,6) в группах больных, получивших Тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, составила 30,1; 43,1; 34 и 47% (по данным исследований RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE соответственно), в группах получавших Тоцилизумаб в дозе 4 мг/кг — 7,6 и 30% (RADIATE, LITHE), в то время как в группе плацебо + МТ — 1,6; 1,6; 12 и 8% (RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE соответственно). По данным исследования SAMURAI, тоцилизумаб замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания к 24-й неделе лечения и в большей степени — к 52-й неделе. При оценке долгосрочных результатов терапии тоцилизумабом на протяжении 5 лет наблюдения в исследовании STREAM у 55,3% пациентов сохранялась ремиссия (DAS < 2,6), что говорит о значительных успехах и обоснованности применения данного препарата у пациентов с РА.

Выводы

Актелма эффективна при недостаточном ответе на метотрексат, другие БПВП, на ингибиторы ФНО-альфа

Треть всех пациентов на дозе Актелмы 8 мг/кг достигают ремиссии согласно DAS28

Актелма останавливает радиологическую прогрессию

Актелма улучшает качество жизни пациента

Литература

1. Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите // Современная ревматология. – 2010 - №1 – С.46 – 58.
2. Е.Л. Насонов, Е.Ю. Панасюк и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования) // Научно-практическая ревматология – 2010 - №2 – С.21-29.
3. Е.Л. Насонов, Е.Ю. Панасюк. Применение нового генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаб в лечении ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2010 - №1 – С.59 – 60.
4. Яременко О.Б. Иммунобиологическая терапия при ревматоидном артрите: новые технологии – новые возможности // Здоров'я України – 2009 - №10/1 – С.57-59.
5. В.Н. Коваленко, Н. М. Шуба и др. Актелфа – новое слово в лечении ревматоидного артрита // Здоров'я України – 2010 - №2 – С.70-71.

Нові можливості в лікуванні ревматоїдного артриту.

І.Л. Кляритьська, І.О. Іськова, І.В. Іськова

У статті наведені нові можливості в лікуванні ревматоїдного артриту з застосуванням генно-інженерних біологічних препаратів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, біологічна терапія

New features in the treatment of rheumatoid arthritis.

I.L. Klyarytska, I.A. Iskova, I.V. Iskova

The article presents new possibilities in the treatment of rheumatoid arthritis with the use of genetically engineered biological agents.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic therapy