

Европейский конгресс ревматологов, Мадрид (14–17 июня 2017 г.) – проблемы ревматоидного артрита

Авдеева А.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact:
Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 20.09.17

Для ссылки: Авдеева АС. Европейский конгресс ревматологов, Мадрид (14–17 июня 2017 г.) – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):582–584.

EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY, MADRID (14–17 JUNE 2017): PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS Avdeeva A.S.

For reference: Avdeeva AS. European Congress of Rheumatology, Madrid (14–17 June 2017): Problems of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):582–284 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-582-584>

С 14 по 17 июня 2017 г. в Мадриде проходил 18-й ежегодный Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. Прошедший конгресс был юбилейным и совпал с 70-летием Европейской антиревматической лиги (EULAR). Как и предыдущие конгрессы, 18-й конгресс EULAR прошел с большим успехом, в его работе приняли участие около 14 тыс. делегатов: врачей, ученых, работников здравоохранения, пациентов, представляющих более чем 100 стран мира. Были рассмотрены 4850 тезисов, 48% из них были отобраны для докладов и 26% для публикаций, 347 — представлены в виде устных презентаций. Научная программа включала 180 сессий с участием более 355 лекторов, было представлено 2336 постеров, 461 из которых был включен в 45 постерных туров по различным тематикам с 10 выбранными постерами на каждом туре.

Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонифицированной терапии и многое другое. Более подробно хотелось бы остановиться на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении ревматоидного артрита (РА).

Стратегия лечения ревматоидного артрита

Большое внимание уделяется проблемам раннего РА. Современные принципы лечения данного заболевания основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии, а возможно, и безлекарственной ремиссии заболевания. На конгрессе были представлены новые результаты исследования CARERA (OP0226, FRI0726). Это проспективное двухлетнее мно-

гоцентровое клиническое исследование, включающее 400 пациентов с РА, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и не получавших терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Пациенты были рандомизированы на три группы: COBRA Classic (n=98): метотрексат, сульфасалазин и 60 мг преднизолона ежедневно с последующим снижением дозы до 7,5 мг/сут к 7-й неделе; COBRA Slim (n=98): метотрексат и 30 мг преднизолона ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе; COBRA Avant-Garde (n=93): метотрексат, лефлуномид и 30 мг преднизолона ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе. Пациенты получали глюкокортикоиды (ГК) в указанной дозе до 28-й недели с полной отменой к 34-й неделе от начала исследования и продолжали терапию БПВП. В первый год терапии основной целью лечения являлось достижение низкой активности заболевания, а также максимальное уменьшение числа используемых БПВП. Во второй год наблюдения стратегия терапии выбиралась по усмотрению лечащего врача, с ее пересмотром по необходимости каждые 3 мес с учетом активности заболевания. Все три режима терапии были крайне эффективны и приводили к индукции ремиссии у большого процента пациентов: так, ремиссия заболевания по DAS28-СРБ через 2 года терапии была достигнута у 65,3; 73,5 и 73,1% пациентов соответственно (p=0,84). Число больных, достигших хорошего ответа по критериям EULAR, также не различалось между группами. В общей сложности 60,2% пациентов в группе COBRA Slim находились в состоянии ремиссии через год, а 67,8% из них оставались в состоянии ремиссии в течение последующего года. Кроме того, меньшее число пациентов в этой группе нуждалось в инициации терапии ГИБП, как в целом (n=11), так и в первый год наблюдения (n=2), по сравнению с другими двумя режимами. В группе COBRA Classic

65,3% больных находились в состоянии ремиссии в первый год, и 54,7% этих пациентов поддерживали ее на протяжении всего второго года, в группе COBRA Avant-Garde эти показатели составляли 61,3 и 70,2%. В общей сложности 18 пациентам из группы COBRA Classic инициировали терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе 10 — в первый год, по сравнению с 15 в группе COBRA Avant-Garde, 7 из которых — в первый год.

Общее число пациентов, сообщивших о нежелательных реакциях (НР), было ниже при использовании схемы COBRA Slim ($n=164$), чем при использовании COBRA Classic ($n=209$) и COBRA Avant-Garde ($n=208$). Меньшему числу пациентов из группы COBRA Slim также пришлось прекратить лечение (5 против 9 в группе COBRA Classic и 12 — COBRA Avant-Garde) или прервали лечение (12 против 17 и 19 соответственно) из-за НР. Таким образом, по мнению авторов, COBRA Slim может рассматриваться в качестве идеальной стратегии индукции ремиссии для всех пациентов с ранним РА, независимо от наличия прогностических факторов. Данная стратегия имеет меньше НР в связи с применением меньших доз ГК и отсутствием комбинации БПВП. Хотя для ряда больных более предпочтительными могут быть стратегии, использующие комбинацию БПВП и меньшие дозы ГК, однако в настоящий момент отсутствуют биомаркеры, позволяющие персонализированно назначить терапию; таким образом, стратегия COBRA Slim имеет наиболее оптимальное соотношение риск—польза и может быть использована для индукции ремиссии у всех групп пациентов с ранним РА.

Интерес представляют данные T. Brunekreef и соавт. (OP0227), сравнивших трехлетнюю эффективность различных стратегий терапии раннего РА. Авторы изучили две исторические когорты пациентов с РА: первую из них составили 296 пациентов с дебютом заболевания между 2006 и 2011 гг., получавших монотерапию метотрексатом (МТ) ≥ 15 –20 мг/нед; вторую — 157 больных, получавших комбинированную терапию МТ ≥ 20 мг/нед, гидроксихлорохином 400 мг/сут и однократное внутримышечное введение триамцинолона 80–120 мг, которую при необходимости было возможно повторить через 4 нед. Средний возраст включенных пациентов составил 59,5 и 58,9 года, 60,5 и 65% соответственно составляли женщины, большинство пациентов были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 62,2 и 72,3%; 64,5 и 72,1% соответственно. Часть больных были исключены из исследования по различным причинам, и трехлетнее наблюдение завершили 273 и 124 больных соответственно. Ремиссия заболевания через год терапии была достигнута у 88,2% пациентов с группе комбинированной терапии и у 72,2% больных из группы монотерапии, на второй год эти показатели составили 86,5 и 82,0% соответственно. При отсутствии ремиссии в первые 6 мес терапии к лечению были добавлены ГИБП, и их число в первый год наблюдения в обеих группах составило 10,8%. В целом в течение трех лет 20,6% пациентов из группы монотерапии и 14,1% больных из группы комбинированной терапии в схему лечения были включены ГИБП. Таким образом, авторы сделали вывод, что комбинированная терапия приводит к большему числу ремиссий в первый год лечения; во второй и третий годы доли ремиссии в двух группах терапии были практически сходны между собой. В целом, сочетание МТ с гидроксихлорохином и триамцинолоном приводит к более устойчивой ремиссии заболевания.

Большое внимание по-прежнему уделяется подбору начальной дозы МТ. R. Davies и соавт. (OP0225) проанализировали 6-месячные исходы терапии в двух группах пациентов, у которых терапия МТ была инициирована с дозы $\leq 7,5$ мг/нед ($n=171$) и ≥ 15 мг/нед ($n=639$). После проведения статистического анализа авторы убедительно продемонстрировали, что инициация терапии с высокой дозы МТ увеличивает вероятность хорошего ответа и не влияет на частоту умеренного эффекта / отсутствия эффекта препарата через 24 нед лечения. Таким образом, инициация терапии с более высоких доз МТ увеличивает вероятность хорошего эффекта лечения. Иные результаты были получены S. Bergstra и соавт. (OP0224), проанализировавшими данные наблюдательной международной когорты METEOR. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа монотерапии МТ ($n=449$), МТ + синтетические БПВП ($n=265$), МТ + ГИБП ($n=11$), МТ + ГК ($n=485$); доза МТ была расценена как низкая (≤ 10 мг/нед) и высокая (≥ 15 мг/нед). Группа МТ + ГИБП была исключена из анализа в связи с малой численностью больных. Пациенты, получавшие монотерапию МТ, имели исходно более низкую активность заболевания, по остальным параметрам группы были сопоставимы. После анализа данных авторы установили, что доза МТ не влияет на эффективность терапии как в группе монотерапии МТ, так и в группе комбинированной терапии в краткосрочном наблюдении. Полученные данные противоречат общепринятым взглядам и требуют дальнейшего уточнения и более тщательной оценки.

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами

Большое внимание было уделено проблемам безопасности терапии ГИБП. S. Mohan и соавт. (OP0105) представили обновленные данные о безопасности применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при РА. В анализ были включены 7647 пациентов (81,6% женщин, средний возраст — $52 \pm 12,6$ года) из 12 завершенных клинических исследований, также были использованы данные реальной клинической практики на основе глобальной базы данных по безопасности, содержащей информацию обо всех спонтанно зарегистрированных случаях и программах; средняя длительность наблюдения составила 2,93 года, максимальный срок наблюдения — 7 лет. Оценивались такие НР, как инфекции, злокачественные новообразования, анафилаксия, кровотечения, инфаркт миокарда, желудочно-кишечные перфорации, инсульты, печеночные события и демиелинизация. Авторы не выявили каких-либо отклонений от представленного ранее профиля безопасности препарата, а также не было установлено нарастания частоты НР при длительной терапии. H. Wadström и соавт. (OP0100) оценили риск развития злокачественных новообразований на фоне терапии различными классами ГИБП. Авторы проанализировали данные шведских национальных регистров РА и онкологических заболеваний в периоды с 2006 по 2014 г. В исследование были включены пациенты с РА, которым впервые инициировалась терапия ТЦЗ, инфликсимабом (ИНФ), ритуксимабом (РТМ), абатацептом (АБЦ), отдельно были выделены пациенты, получающие второй ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α), группу сравнения составили больные, находящиеся на терапии синтетическими БПВП. Пациенты с предшествующим онкологическим заболеванием из исследования были исключены. Авторами не было получено статистически достоверной разницы в риске развития злокачественных новообразований как между различными классами ГИБП, так и между группами биологиче-

ских и синтетических БПВП. Однако авторы отметили, что нельзя исключить повышенный риск развития злокачественных новообразований, связанный с индивидуальными особенностями или в более отдаленной перспективе. Интерес представляют данные T. Simon и соавт. (OP0101), оценивших риск развития оппортунистических инфекций (ОИ) у пациентов с РА на фоне терапии АБЦ. Были проанализированы данные 16 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ), включающие в общей сложности 7044 пациента. Исследователи установили, что частота ОИ была на 64% ниже в группе АБЦ, по сравнению с группой плацебо; после учета гетерогенности исследований и соответствующей корректировки частота ОИ также оставалась ниже в группе АБЦ (0,15%; 95% ДИ 0,06–0,42%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,48%; 95% ДИ 0,22–1,04%). Таким образом, терапию АБЦ можно считать безопасной в плане риска развития ОИ у пациентов с РА.

Новое в терапии ревматоидного артрита

На конгрессе были представлены результаты II фазы исследований эффективности и безопасности препарата DEKAVIL в сочетании с МТ у больных с активным РА, не имеющих опыта применения ГИБП (OP0099). DEKAVIL является полностью человеческим иммуноцитокенином, состоящим из таргетного антитела F8, слитого с интерлейкином 10 (ИЛ10). Целенаправленное поступление цитокина в место воспаления может значительно повысить эффективность терапии и минимизировать развитие побочных эффектов. Целью исследования II фазы была оценка терапевтической активности препарата в комбинации с МТ, иммуногенности и профиля безопасности. Пациенты, включенные в протокол, были рандомизированы на три группы: DEKAVIL в дозе 30 или 160 мг + МТ и группа плацебо. Препарат вводился один раз в неделю, максимум в течение 8 нед. После 4 циклов лечения 48% больных ответили на терапию, после 8 циклов число ответивших увеличилось до 57,7%. Наиболее частыми НР были локальные изменения в месте введения, которые регистрировались у 62% больных, также было отмечено два случая анемии; серьезных НР или летальных исходов среди пациентов, леченных данным препаратом, не регистрировалось. Также были представлены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности vobarilizumab — антител к рецептору ИЛ6 и домена антител к человеческому сывороточному альбумину (OP0098) при активном РА. Интерес вызывают данные исследования MONARCH (OP0102), целью которого было сравнение эффективности и безопасности сарилумаба (человеческие моноклональные антитела к рецептору ИЛ6; n=184) и адалимумаба (n=185) в монотерапии у пациентов с активным РА и отсутствием эффекта от проводимого лечения МТ. Через 24 нед терапии было достоверно достигнуто более выраженное снижение активности заболевания, а также улучшение показателей качества жизни в группе сарилумаба, по сравнению с пациентами, получавшими адалимумаб (p<0,05). Таким образом, сарилумаб может применяться в виде монотерапии РА с достаточно высокой эффективностью. Также обсуждались вопросы клеточной терапии РА. S. Kafaja и соавт. (FR10220) представили результаты II фазы клинических исследований эффективности и безопасности применения предшественников мезенхимальных стволовых клеток в терапии резистентных форм РА. В исследование были включены пациенты с активным РА и неэффективностью терапии одним ГИБП. Больные были рандомизированы на три группы: внутривенное введение 1 млн клеток на 1 кг массы тела

(n=16), 2 млн клеток на 1 кг массы тела (n=16) и группа плацебо (n=16). Инфузии хорошо переносились, НР зафиксировано не было. Через 12 нед наблюдения показатели ACR50 и 70 составили: 31; 27; 19% и 27; 20; 0% соответственно (p=0,04); также отмечалось снижение боли по визуальной аналоговой шкале, улучшение функциональной активности в группах терапии. Таким образом, применение мезенхимальных стволовых клеток может оказаться перспективным направлением в терапии резистентных форм РА.

Факторы риска развития и прогрессирования ревматоидного артрита

Большое внимание в настоящее время уделяется поиску факторов прогнозирования развития РА, что может позволить начать эффективную терапию как можно раньше и, возможно, даже предотвратить развитие заболевания. Важная роль уделяется появлению у пациента артралгий. EULAR в 2017 г. были разработаны критерии артралгий для клинических исследований, которые необходимо учитывать при оценке риска развития РА: длительность симптомов менее 1 года; боль в пястно-фаланговых суставах; утренняя скованность, продолжающаяся час и более; ухудшение состояния по утрам; семейный анамнез РА; положительный тест сжатия пястно-фаланговых суставов и трудность при сжатии кисти в кулак. L.E. Burgers и соавт. (OP0073) оценили информативность использования данных критериев в прогнозировании развития РА. Авторы проспективно оценили 241 пациента с вероятным РА, а также дополнительно включили в исследование еще 113 больных с недавно развившимися артралгиями мелких суставов кистей, которые не были осмотрены экспертом. В группе вероятного РА присутствие >3 из 7 критериев ассоциировалось с повышенным риском развития заболевания (OR=2,1; 95% ДИ 0,9–4,7) с чувствительностью 84%. Среди пациентов, не осмотренных экспертом, наличие данных факторов не являлось чувствительным (10%). Таким образом, по мнению авторов, использование данных критериев в реальной клинической практике возможно совместно с другими параметрами, в первую очередь с результатами лабораторных методов исследования. Поиск наиболее информативной комбинации маркеров требует дальнейших исследований. Также немаловажным является выделение группы пациентов с потенциально более агрессивным течением заболевания и быстрым рентгенологическим прогрессированием. В последние годы был предложен ряд матричных моделей, позволяющих оценить риск неблагоприятного прогноза, которые, к сожалению, имели ряд существенных недостатков. A. Vanier и соавт. (OP0247) объединили несколько баз данных различных клинических исследований (ESPOIR и Leuven BeSt, SWEFOT и ASPIRE), получив данные на 1306 пациентов с целью разработки прогностической модели. После проведения статистического анализа для составления матрицы были отобраны следующие факторы: серопозитивность по РФ, эрозивное поражение по данным рентгенографии, число припухших суставов >10 и уровень СРБ >30 мг/л. Модель представляет собой оценочную вероятность для 36 комбинаций базовых характеристик; ее вероятность варьирует от пациентов с риском 4,1 до 0,05; средний риск составляет 2,3.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволяют оптимизировать терапию, более эффективно оценивать активность болезни, а также прогнозировать исходы такого распространенного ревматического заболевания, как РА.