

Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция)

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Евгений Львович Насонов
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeni Lvovich Nasonov
sokrat@irramn.ru

Поступила 05.03.13



Е.Л. Насонов —
директор ФГБУ «НИИР»
РАМН, академик РАМН



Д.Е. Каратеев —
заместитель директора ФГБУ
«НИИР» РАМН, д-р мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Характеристика генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых для лечения ревматоидного артрита (РА).

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении РА [1]. Проблема РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования фармакотерапии других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением.

По современным представлениям, основу патогенеза РА составляют дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α — ФНО α , интерлейкина 6 — ИЛ6, ИЛ1, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и др.) и широкого спектра «патогенных» органоспецифических аутоантител (ревматоидные факторы — РФ, антитела к цитруллинированным белкам — АЦБ — и др.), индуцирующих воспаление и деструкцию суставов и других тканей организма человека [2–4]. Для лечения РА в течение последних 20 лет специально разработано около 10 инновационных ГИБП — моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммуно-

2. Место ГИБП в лечении РА, показания и противопоказания.

3. Основные нежелательные реакции (НР) при фармакотерапии ГИБП.

патогенезе РА [5, 6]. Применение ГИБП позволило существенно улучшить прогноз у пациентов с РА и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания.

Однако в настоящее время стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения [7]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможностей») активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели») [8, 9]. Это нашло свое отражение в разработке новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю диагностику заболевания [10], и критериев ремиссии [11].

Следует особо подчеркнуть, что задолго до разработки этой концепции метотрексат (МТ) получил статус «золотого стандарта» в лечении РА и «якорного» препарата при проведении комбинированной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [12]. Современная так-

тика назначения МТ в качестве первого БПВП: быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты, комбинация с глюкокортикоидами (ГК) и особенно применение подкожной формы МТ, более эффективной, чем перорально вводимый МТ, — стала ключевым компонентом стратегии ведения пациентов с РА. Более того, создается впечатление, что «ответ» на лечение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленные исходы РА, а также необходимость в назначении ГИБП. Важным достоинством МТ (по сравнению с другими БПВП) является доказанное снижение риска кардиоваскулярных осложнений [13] и в целом летальности [14]. В то же время у ряда больных монотерапия МТ недостаточно эффективна и они нуждаются в интенсификации терапии с использованием ГИБП.

В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получавших название ингибиторов ФНО α (этанерцепт — ЭТЦ, инфликсимаб — ИНФ, адалимумаб — АДА, голимумаб — ГЛМ и цертолизумаб пэгол — ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина ИЛ6 тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) (рис. 1; табл. 1).

Фундаментальное значение в патогенезе РА играет ФНО α — плейотропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [15]. Поэтому среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, ингибиторы ФНО α занимают особое место [16]. Этот класс препаратов фактически является родоначальником нового направления фармакотерапии не только РА, но и других ревматических (спондилоартриты, псориатический артрит — ПсА) и неревматических (болезнь Крона, язвенный колит) заболеваний. В 1992 г. химерные МАТ к ФНО α (ИНФ) были впервые применены для лечения РА у человека, а в 1994 г. было проведено первое многоцентровое РПКИ, посвященное оценке эффективности и безопасности ИНФ при РА. В дальнейшем ЭТЦ (1998) и ИНФ (1999) были официально разрешены для клинического применения у пациентов с РА. Лечение ингибиторами ФНО α воздействует на многие важнейшие звенья патогенеза РА, включая подавление синтеза медиаторов «острофазового» воспалительного ответа, деструкции костной и хрящевой ткани, ангиогенеза, блокирование перемещения (traffic) лейкоцитов в зону воспаления, восстановление иммунного гомеостаза, опосредуемое нормализацией функции Т-регуляторных клеток, и др.

Ингибиторы ФНО α подразделяются на три основных структурных категории: МАТ, пегилированный Fab'-фрагмент МАТ и модифицированный ФНОРП-рецептор [16] (рис. 2). Их сравнительные фармакологические и иммунологические характеристики суммированы в табл. 2.

В подавляющем большинстве случаев ингибиторы ФНО α назначаются в комбинации с МТ, при недостаточной эффективности последнего, и крайне редко в виде монотерапии (АДА, ЭТЦ, ЦЗП) при плохой переносимости или противопоказаниях к назначению МТ [17]. Однако комбинированная терапия ингибиторами ФНО α и МТ превосходит монотерапию ингибиторами ФНО α как по клинической эффективности, так и по влиянию на прогрессирование деструкции суставов. Данные, касающиеся эффективности комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и другими БПВП (лефлуномид), ограничены наблюдательными исследованиями и анализом материалов регистров. Примечательно, что на фоне терапии ингибиторами ФНО α (в комбинации с МТ) замедление прогрессирования деструкции суставов не зависит от клинической эффективности терапии.

ИНФ представляет собой химерные антитела, состоящие на 25% из мышьяных аминокислот и на 75% из аминокислот человека. Будучи химерными МАТ, ИНФ при повторном введении может индуцировать синтез антихимерных антител (АХА), которые могут вызывать снижение эффективности терапии и НР (инфузионные реакции, васкулит, аутоиммунные нарушения) [18, 19]. Назначение МТ снижает синтез АХА и улучшает фармакокинетические параметры ИНФ. АДА и ГЛМ [20], полностью человеческие IgG-антитела, обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с ИНФ, хотя синтез античеловеческих антител (АЧА) также может снижать их противовоспалительную активность. ЦЗП представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG-антител к ФНО α , соединенной с полиэтиленгликолем (ПЕГ), которая способствует увеличению продолжительности «жизни» препарата в крови, снижению иммуногенности и чувствительности к протеолиту [21]. По данным исследований (*in vitro*), ЦЗП более активно, чем другие ингибиторы ФНО α , блокирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ1 в культуре моноцитов, стимулированных липополисахаридом. Полагают также, что присутствие ПЕГ и низкая, по сравнению с другими ингибиторами ФНО α , молекулярная масса обеспечивают более активное накопление ЦЗП в воспаленной, чем в нормальной ткани. ЭТЦ [22] — гибридная молекула, состоящая из димера внеклеточного участка ФНОРП, соединенного с Fc-фрагментом IgG γ человека, блокирует эффекты ФНО α за счет конкурентной ингибиции. Нейтрализующая активность ЭТЦ в отношении тмФНО в 2 раза слабее, чем МАТ к ФНО α . В то же время, в отличие от МАТ к ФНО α , ЭТЦ обладает способностью специфически нейтрализовать растворимую и мембранную формы важного «провоспалительного» цитокина — лимфотоксина (ЛТ). Хотя ингибиторы ФНО α существенно различаются по фармакокинетическим свойствам, иммуногенности и режиму дозирования, данные клинических исследований и их метаанализ свидетельствуют о сходной эффективности и токсичности этих препаратов [23]. Потенциальным преимуществом ЭТЦ является более низкая иммуногенность по сравнению с МАТ, а также более широкий спектр биологических эффектов, например связанных с подавлением активности ЛТ. Увеличение дозы ИНФ или сокращение интервалов между инфузиями препарата может повысить эффективность терапии, в то время

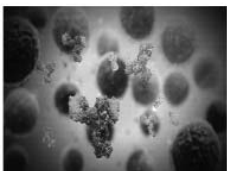
Поверхностные белки лимфоцитов		Цитокины	
			
Т-лимфоциты (CTLA4)	В-лимфоциты (CD20 и BLyS)	ФНО α	ИЛ6
АБЦ	РТМ	ИНФ АДА ЭТЦ ЦЗП ГЛМ	ТЦЗ

Рис. 1. ГИБП в ревматологии

Таблица 1 Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания	Основные регистрационные РПКИ
<i>Ингибиторы ФНОα</i>					
ИНФ*	Химерные МАТ к ФНО α	Ингибция связывания ФНО α с рецептором	Внутривенно	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз	ATTRACT: ИНФ+МТ при МТ-рефрактерном РА; ASPIRE: ИНФ+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ; START: ИНФ+МТ при МТ-рефрактерном РА с коморбидностью
АДА	Человеческие МАТ к ФНО α	То же	Подкожно	То же	ARMADA: АДА+МТ при БПВП-рефрактерном РА; STAR: АДА+БПВП при неадекватном эффекте БПВП; PREMIER: АДА-монотерапия, АДА+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
ГЛМ*	То же	« »	«	АС, ПсА	GO-AFTER: ГЛМ+БПВП при РА, резистентном к ингибиторам ФНО α ; GO-FORWARD: ГЛМ или ГЛМ+МТ при МТ-рефрактерном РА; GO-BEFORE: ГЛМ+МТ при раннем РА без предшествующей терапии МТ
ЦЗП	Пегилированный Fab'-фрагмент гуманизированных МАТ к ФНО α	« »	«	Болезнь Крона	RAPID 1: ЦЗП+МТ при МТ-рефрактерном РА; RAPID 2: ЦЗП+МТ при МТ-рефрактерном РА; FAST4WARD: ЦЗП у пациентов, резистентных к ≥ 1 БПВП
ЭТЦ	Рекомбинантный человеческий ФНО-рецептор типа 2, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« »	«	ЮИА, ПсА	TEMPO: ЭТЦ или ЭТЦ+МТ при МТ-рефрактерном РА; COMET: ЭТЦ+ МТ при раннем РА у пациентов, не получавших МТ
<i>Блокатор стимуляции Т-лимфоцитов</i>					
АБЦ	Рекомбинантный внеклеточный домен CTLA4 человека, соединенный с CH2-и CH3-доменами IgG ₁	Ингибция стимуляции Т-клеток АПК	Внутривенно	ЮИА	AIM: АБЦ+МТ при МТ-рефрактерном РА; ATTAIN: АБЦ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНО α
<i>Блокатор ИЛ6-рецепторов</i>					
ТЦЗ	Гуманизированные МАТ к ИЛ6Р	Блокирование сигнализации ИЛ6	«	Полиартрикулярный и системный ЮИА	OPTION: ТЦЗ+МТ при неэффективности МТ; TOWARD: ТЦЗ+МТ при неэффективности БПВП; RADIATE: ТЦЗ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНО α LITHE: ТЦЗ+МТ при неэффективности МТ
<i>Анти-В-клеточный препарат</i>					
РТМ*	Химерные МАТ к CD20-антигену В-клеток	Истощение В-клеток	«	АНЦА-ассоциированный васкулит	DANCER: РТМ+МТ при неэффективности БПВП, включая МТ; REFLES: РТМ+МТ при неэффективности ингибиторов ФНО α ; IMAGE: РТМ+МТ у пациентов, не получавших МТ

Примечание. * – разрешены к применению только в комбинации с МТ.

как увеличение дозы других ингибиторов ФНО α не сопровождается повышением эффективности терапии.

На фоне лечения ингибиторами ФНО α клинические (индексы воспалительной активности и качества жизни) и лабораторные (нормализация острофазовых показателей) эффекты развиваются достаточно быстро (через 2–4 нед) и достигают максимума через 12–24 нед [17]. Примечательно, что быстрый «ответ» на лечение ЦЗП (через 6–12 нед) позволяет прогнозировать эффективность терапии через 48 нед. Сходные данные получены и при ретроспективном анализе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) ЭТЦ. Накапливаются наблюдения о возможности длительного лечения ингибиторами ФНО α (более 10 лет) без снижения эффективности. Имеются данные о том, что среди клинических факторов, снижающих эффективность лечения всеми ингибиторами ФНО α , важное значение имеют курение, избыточная масса тела, а также, вероятно, серопозитивность по РФ и АЦБ.

Следует подчеркнуть, что ингибиторы ФНО α (в большей степени МАТ к ФНО α , чем ЭТЦ) способны вызывать реактивацию латентной туберкулезной инфекции, нередко протекающую атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления), как это наблюдается у пациентов с иммунодефицитами [24]. Описано увеличение риска оппортунистических и бактериальных инфекций (примерно в 2 раза чаще у пожилых, чем у молодых пациентов), особенно существенное в первые 6 мес терапии и у пациентов, получающих ГК. Это диктует необходимость тщательного прескрининга и мониторинга пациентов (реакция Манту, квантифероновые тесты, соответствующее клиническое и инструментальное обследование). Лечение ингибиторами ФНО α у носителей вирусов гепатита С (ВГС) и особенно гепатита В (ВГВ) должно проводиться с особой осторожностью и под тщательным лабораторным контролем из-за риска обострения печеночной патологии. Данные метаанализов, выявивших уве-

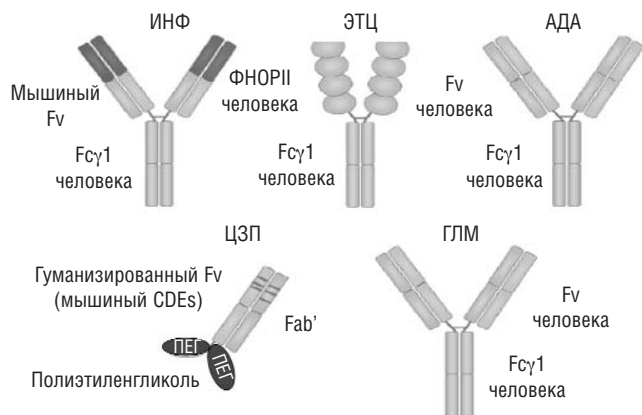


Рис. 2. Ингибиторы ФНОα

личение риска возникновения лимфом и солидных опухолей на фоне лечения ингибиторами ФНОα, не подтвердилось при анализе материалов национальных регистров и наблюдательных исследований. Однако наличие коморбидной легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких), вероятно, является фактором риска развития рака легких. К очень редким осложнениям терапии ингибиторами ФНОα относят демиелинизирующие заболевания нервной системы (синдром Гийена–Барре, оптический неврит, рассеянный склероз), наличие которых является абсолютным противопоказанием для терапии этими препаратами. Развитие антифосфолипидного и волчаночно-подобного синдромов наблюдается очень редко, хотя увеличение концентрации антинуклеарного фактора, анти-ДНК и антител к фосфолипидам (аФЛ) имеет место у 10–50% и ассоциируется с резистентностью к терапии. Хотя ингибиторы ФНОα продемонстрировали высокую эффективность при ПсА и псориазе, возникновение новых случаев псориаза относится к числу класс-специфических НР ингибиторов ФНОα.

Несмотря на высокую клиническую эффективность ингибиторов ФНОα у пациентов с тяжелым РА, резистентным к стандартным БПВП, опыт длительного применения этих препаратов в реальной клинической практике свидетельствует о том, что 1/3 пациентов рефрактерны к терапии, менее чем у 1/3 удается достигнуть ремиссии, у части пациентов развиваются НР, приводящие к прерыванию лечения, а некоторые пациенты имеют противопоказания для их назначения [5, 6]. Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА, связанных с воздействием на другие патогенетические механизмы этого заболевания.

Среди направлений научных исследований, связанных с разработкой так называемой антицитокиновой терапии, особое внимание привлечено к ИЛ6, который обладает широким спектром провоспалительных биологических эффектов, имеющих несомненное патогенетическое значение при РА. ТЦЗ представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG₁), которые направлены не против самого цитокина-мишени, в данном случае ИЛ6 (как МАТ к ФНО), а против мембранной и растворимой форм ИЛ6-рецепторов, что приводит к ингибированию обоих сигнальных путей ИЛ6-зависимой клеточной активации [25]. Тот факт, что у многих больных, резистентных к ингибиторам ФНОα, лечение ТЦЗ приводит к снижению воспалительной активности болезни, свидетельствует о существовании независимых от ФНОα механизмов патогенеза РА. Основным показанием для ТЦЗ является резистентность к ингибиторам ФНОα у пациентов с развернутым РА, поскольку данные, касающиеся эффективности ТЦЗ при раннем РА, отсутствуют [26]. Как и ингибиторы ФНОα, ТЦЗ эффективно тормозит прогрессирование деструкции суставов. К достоинствам ТЦЗ можно отнести быстрое развитие клинического и лабораторного (нормализация уровней острофазовых белков) эффектов; выраженное влияние на конституциональные проявления болезни (недомогание, лихорадка, депрессия, кахексия и др.); эффективность при особых вари-

Таблица 2 Основные фармакологические характеристики ингибиторов ФНОα [15, 16]

Характеристика	ИНФ	АДА	ГЛМ	ЦЗП	ЭТЦ
Структура	Химерные МАТ	Человеческие МАТ	Человеческие МАТ	ПЕГ-Fab' МАТ	ФНОRII-Fc
Молекулярная масса, кДа	150	150	150	95	150
T _{1/2} , сут	8–10	10–20	7–20	14	4
Лиганд	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО, ЛТ α 2, ЛТ α 2 β 1
Путь введения	Внутривенно 3 мг/кг (насыщающая доза: 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед)	Подкожно 40 мг каждые 2 нед	Подкожно 50 мг каждые 4 нед	Подкожно 400 мг каждые 2 нед (или 4 нед)	Подкожно 50 мг один раз в неделю
Инъекционные реакции	+++	++	+	+	++
Быстрота действия	+	+	+	++	+
Нейтрализация ФНО	+++	+++	+++	+++	+++
Связывание с тмФНО	+++	+++	Н. д.	+++	++
КЗЦ*	+++	+++	+++ (?)	–	+/-
АЗКЦ**	+++	+++	Н. д.	–	+/-
Обратная сигнализация	+++	+++	Н. д.	–	+/-
Подавление синтеза цитокинов	+++	+++	Н. д.	+++	+/-
Апоптоз	++	++	Н. д.	–	+
Снижение числа В-клеток памяти	–	–	Н. д.	Н. д.	+

Примечание. *КЗЦ – комплемент-зависимая цитотоксичность; **АЗКЦ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; Н. д. – нет данных; тмФНО – трансмембранный ФНО, рФНО – растворимый ФНО.

антах РА (болезнь Стилла взрослых) и осложнениях этого заболевания (амилоидное поражение внутренних органов); эффективность монотерапии этим препаратом, которая, вероятно, выше, чем у ингибиторов ФНО α . Однако, в отличие от ингибиторов ФНО α , ТЦЗ не эффективен при АС, ПсА и воспалительных заболеваниях кишечника. Самой частой НР, связанной с терапией ТЦЗ (как и других ГИБП), является увеличение риска инфекционных осложнений [24].

Следует обратить внимание на то, что диагностика инфекционных осложнений на фоне лечения ТЦЗ затруднена из-за способности препарата «маскировать» клинические (лихорадка) симптомы и лабораторные (повышение СОЭ, уровня СРБ) маркеры инфекционного процесса, связанные с гиперпродукцией ИЛ6. Данные, касающиеся риска реактивации туберкулезной инфекции, вирусных инфекций (включая ВГВ и ВГС), а также злокачественных новообразований, отсутствуют. К характерным НР относятся гиперлипидемия, хотя увеличения риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов, длительно получавших этот препарат, пока не установлено. Тем не менее на фоне лечения ТЦЗ необходимы тщательный мониторинг концентрации липидов и, при наличии соответствующих показаний, назначение статинов. Отмечено развитие редко встречающейся при применении других ГИБП перфорации кишечника (0,26 на 100 пациенто-лет), риск которой нарастает при сочетанном назначении ГК и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и при наличии скрытой патологии кишечника. Другой необычной НР является нейтропения (3,1% по сравнению с 0,4% на фоне терапии МТ). Хотя связь между развитием этого осложнения и риском инфекционных осложнений не установлена, на фоне лечения ТЦЗ необходим тщательный контроль общего анализа крови (не реже одного раза в месяц). Несмотря на нередкое повышение концентрации печеночных трансаминаз, случаев развития тяжелой патологии печени не зарегистрировано.

Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития РА (а также других аутоиммунных ревматических заболеваний), особый интерес вызывает изучение дефектов В-клеточной регуляции, которые приводят к синтезу широкого спектра органонеспецифических аутоантител. В свою очередь аутоантитела, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкцию тканей организма человека. Установлено также, что В-клетки участвуют в регуляции иммунного ответа как в норме, так и на фоне развития иммуновоспалительных процессов. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «ми-

шенями» не только при РА, но и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Это послужило основанием для изучения эффективности препарата РТМ – химерных МАТ к CD20-молекуле В-клеток [27], который с успехом применяется в медицине с 1997 г. для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Истощение (depletion) В-клеток оказывает существенное влияние на основные механизмы развития РА, которое заключается в подавлении активности короткоживущих аутореактивных В-клеток; активации Т-регуляторных клеток; ингибции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ21, ИЛ22 и др.). Основным показанием для назначения РТМ (как правило, в комбинации с МТ) является тяжелый РА, резистентный к терапии ингибиторами ФНО α [27–29]. При наличии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО α препарат может применяться в качестве «первого» ГИБП. Имеются данные о высокой эффективности РТМ в комбинации с МТ при раннем РА. Стандартной дозой препарата является 1000 мг, которая вводится путем внутривенных инфузий с промежутком в 14 дней. Однако у многих пациентов доза препарата 500 мг, вводимая по той же схеме, не менее эффективна, чем высокая доза. Обязателен повторный курс терапии не ранее чем через 6 мес после первой инфузии. Клинический эффект развивается медленнее, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО α и ТЦЗ, в среднем через 8–16 нед после инфузии. Для снижения риска инфузионных реакций обязательно внутривенное введение МП (100 мг). Частота этого осложнения выше при первой инфузии (до 35%), чем при последующих. Имеются данные об эффективности терапии РТМ в течение 7 лет (>10 инфузий). Как и другие ГИБП, РТМ подавляет прогрессирование деструкции суставов, причем у пациентов, резистентных не только к МТ, но и к ингибиторам ФНО α . РТМ неэффективен при АС и ПсА. По данным метаанализов, РТМ более эффективен при серопозитивном (РФ и АЦБ) варианте РА, чем при серонегативном [30, 31], и у пациентов с системными проявлениями заболевания (васкулит, синдром Шегрена и др.). Полагают, что у больных РА, резистентных к ингибиторам ФНО α , назначение РТМ является более эффективной и рациональной стратегией терапии, чем переключение на другой ингибитор ФНО α или ГИБП с другим механизмом действия [32]. К достоинствам РТМ относится очень низкий риск реактивации туберкулезной инфекции, в то время как частота других инфекционных осложнений не отличается от таковой ингибиторов ФНО α и других ГИБП. К факторам рис-

Таблица 3 Рекомендованные обследования до назначения ГИБП и динамическое наблюдение [24]

Вид обследования (анализ, патология)	Препараты			
	ингибиторы ФНО α	АБЦ	РТМ	ТЦЗ
Общий анализ крови	–	–	–	+
Сердечная недостаточность	+	–	–	–
Дивертикулит	–	–	–	+
Концентрация иммуноглобулинов	–	–	+	–
Печеночные пробы	–	–	–	+
Туберкулез	+	+	–	+
Вирусный гепатит	+	–	+	+
Заболевания легких	–	+	–	–
Нейродегенеративные заболевания	+	–	–	+

Таблица 4 Эффективность ГИБП по сравнению с синтетическими БПВП по данным РПКИ [17, 23]

Группа пациентов	Ингибиторы ФНОα				Другие ГИБП			
	ИНФ	АДА	ЭТЦ	ГЛМ	ЦЗП	РТМ	ТЦЗ	АБЦ
Без предшествующей терапии БПВП (комбинированная терапия ГИБП)	+/-	-	-	-	-	-	-	-
Без предшествующей терапии МТ (комбинированная терапия ГИБП)	+	+	+	+	-	+	-	+
Без предшествующей терапии МТ (монотерапия ГИБП)	-	+ (нд)	+ (нд)	+ (нд)	-	-	-	-
При неэффективности монотерапии МТ (комбинированная терапия ГИБП)	+	+	+	+	+	+	+	+
При неэффективности монотерапии МТ (монотерапия ГИБП)	-	-	-	+	-	+	-	-
При неэффективности БПВП (комбинированная терапия ГИБП)	-	+	+	-	-	+	+	-
При неэффективности ингибиторов ФНОα (комбинированная терапия ГИБП)	?	?	?	+	?	+	+	+

Примечание. нд – различия не достоверны; + эффективность ГИБП подтверждена в РПКИ; – РПКИ отсутствуют или отрицательные результаты.

ка инфекционных осложнений относятся хроническая патология легких и особенно снижение концентрации IgG, что является характерным лабораторным нарушением, иногда развивающимся на фоне лечения РТМ. Наиболее тяжелое, но крайне редкое осложнение терапии РТМ – мультифокальная лейкоэнцефалопатия. У носителей ВГВ РТМ должен применяться с осторожностью из-за риска потенциально фатальной реактивации инфекции, в то время как у носителей ВГС применение РТМ относительно безопасно. Более того, имеются данные о высокой эффективности РТМ при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите.

Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, один из подходов к которой связан с блокадой костимуляции Т-клеток. АБЦ представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc (CH2- и CH3-областями) фрагментом IgG₁ [33]. Как и «нативный» CTLA4, этот белок связывается с более высокой avidностью с CD80/86, чем с CD28, и блокирует активацию Т-клеток. До последнего времени АБЦ рассматривался как препарат «второго ряда» при неэффективности ингибиторов ФНОα. Однако по данным недавно проведенных исследований, АБЦ не уступает по эффективности ИНФ и АДА, реже вызывает НР и может назначаться как ГИБП «первого ряда» у пациентов с активным РА (включая ранний) в комбинации с МТ. Достоинством АБЦ является возможность его назначения сразу после завершения терапии ингибиторами ФНОα. На фоне применения АБЦ в большинстве случаев развивается через 12–16 нед (медленнее, чем при использовании ингибиторов ФНОα),

но сохраняется у ответивших на лечение в течение всего периода терапии (>5 лет). Данные РПКИ не выявили связи между лечением АБЦ и увеличением риска туберкулезной инфекции и злокачественных новообразований. Создается впечатление, что частота инфекционных осложнений на фоне лечения АБЦ ниже, чем ингибиторов ФНОα (по крайней мере, ИНФ) и не отличается от других ГИБП.

Для снижения риска тяжелых НР перед назначением терапии ГИБП необходимо проведение специального обследования (табл. 3).

В целом, материалы, касающиеся эффективности и безопасности ГИБП при РА по данным РПКИ (табл. 4), позволяют сделать следующие основные выводы:

- Все ингибиторы ФНОα, АБЦ, РТМ и ТЦЗ в равной степени эффективны у пациентов, резистентных к МТ и другим БПВП (*уровень доказательности А*).
- РТМ, ТЦЗ и АБЦ эффективны у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα (*уровень доказательности А*).
- Комбинированная терапия ГИБП и МТ более эффективна, чем монотерапия ГИБП (*уровень доказательности А*).
- Лечение ингибиторами ФНОα ассоциируется с увеличением риска возникновения туберкулеза и оппортунистических инфекций, особенно в первые 6 мес терапии (*уровень доказательности В*).
- Лечение ЭТЦ в меньшей степени увеличивает риск туберкулеза, чем ИНФ и АДА (*уровень доказательности В*).

Рациональное применение ГИБП имеет важное значение для улучшения прогноза у пациентов с наиболее тяжелыми формами РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott D., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376:1094–108
2. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. New Engl Med 2012;365:2205–19.
3. Feldman M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. Immunology Rev 2008;223:7–19.
4. Smolen J.S., Aletaha D., Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insight from old clinical data? Nat Rev Rheumatol 2012;8:235–43.
5. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861–71.
6. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat Rev Rheumatol 2009;5:531–41.
7. Sokka T., Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet 2009;374:430–2.
8. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
9. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
10. Aletaha D., Neogri T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthr Rheum 2010;62:2569–81.
11. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of European Rheumatology/League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthr Rheum 2011;63:573–86.

12. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Науч-практич ревматол 2012;52(Прил. 1):1–24.
13. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2012;6:70–9.
14. Wasco M.C.M., Dasgupta A., Hubert H. et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2013;65:334–42.
15. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244–79.
16. Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2010;10:308–15.
17. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl II):i2–i45.
18. Atzeni F., Talotta R., Benucci M. et al. Immunogenecity and autoimmunity during anti-TNF therapy. Autoimmun Rev 2012 [Epub. ahead of print].
19. Vincent F., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAs) to tumor necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. Ann Rheum Dis 2013;72:165–78.
20. Насонов Е.Л. Место голимумаба в лечении ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2012;52(Прил. 3):2–10.
21. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаб. Науч-практич ревматол 2011;1:40–9.
22. Насонов Е.Л. Этанерцепт: итоги и перспективы применения при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2012;53(Прил. 4):2–21.
23. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewires informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.
24. Woodrick R.S., Ruderman E.M. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2011;7:639–52.
25. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. Науч-практич ревматол 2011;6:46–56.
26. Smolen J.S., Schoels M.M., Nishimoto N. et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. Ann Rheum Dis 2013;72:482–92.
27. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011;55–93.
28. Buch M.H., Smolen J.S., Betteridge N. et al. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:909–20.
29. Bukhari M., Abernethy R., Deighton C. et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2011;50:2311–3.
30. Isaacs J.D., Cohen S.B., Emery P. et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013;72:329–36.
31. Maneiro R.J., Salfado E., Carmona L., Gomez-Reino J.J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. Semin Arthr Rheum 2013 [Epub. ahead of print].
32. NICE. Rheumatoid arthritis—drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: final appraisal determination. <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/61/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/> (19 July 2010).
33. Насонов Е.Л., Каратеев Д.И. Применение блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 2):9–26.

Вопросы для самоконтроля

1. Какой синтетический БПВП наиболее часто используется в комбинации с ГИБП?
 - А. Лефлуномид
 - Б. Сульфасалазин
 - В. Метотрексат
 - Г. Гидроксихлорохин
 - Д. Другие
2. Какой ГИБП не относится к классу ингибиторов ФНО α ?
 - А. Инфликсимаб
 - Б. Ритуксимаб
 - В. Голимумаб
 - Г. Адалимуумаб
3. Какой ГИБП обладает наибольшей иммуногенностью?
 - А. Ритуксимаб
 - Б. Абатацепт
 - В. Этанерцепт
 - Г. Инфликсимаб
 - Д. Цертолизумаба пэгол
4. Какой ингибитор ФНО α реже вызывает реактивацию латентной туберкулезной инфекции?
 - А. Инфликсимаб
 - Б. Цертолизумаба пэгол
 - В. Этанерцепт
 - Г. Голимумаб
 - Д. Адалимуумаб
5. Какой ГИБП наиболее эффективен в виде монотерапии по сравнению с метотрексатом по данным РПКИ?
 - А. Ритуксимаб
 - Б. Тоцилизумаб
 - В. Абатацепт
 - Г. Инфликсимаб
 - Д. Голимумаб
6. Какой ГИБП наиболее эффективен у пациентов с развернутым РА, имеющих резистентность к монотерапии метотрексатом, по данным метаанализов РПКИ?
 - А. Инфликсимаб
 - Б. Тоцилизумаб
 - В. Абатацепт
 - Г. Этанерцепт
 - Д. Голимумаб
 - Е. Ритуксимаб
 - Ж. Все одинаково эффективны

Ответы — на с. 185