

# Практические аспекты иммунобиологической терапии: как обеспечить эффективность и переносимость лечения

**Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (БП) все шире внедряется в мировую клиническую практику, в Украине в этом направлении также делаются уверенные шаги. Несмотря на экономические трудности, в ведущих клиниках страны уже накоплен опыт применения БП при различных ревматологических заболеваниях (РЗ): ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, ювенильном артрите.**

Назначая БП, врач должен учесть многие нюансы, провести необходимую подготовку пациента, правильно выбрать препарат и в ходе лечения оценить его эффективность. Практические аспекты иммунобиологической терапии при РА были рассмотрены в докладе **доктора медицинских наук, профессора Андрея Михайловича Гнилорыбова (ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» НАМН Украины)**, прозвучавшем в ходе научно-практической конференции «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиции доказательной медицины» (30-31 октября 2014 года, г. Киев).



Применение БП у пациентов с РЗ требует тщательной оценки их состояния с учетом соотношения «польза-риск» и подготовки к планируемой терапии. Назначение терапии при РА осуществляется в соответствии с Унифицированным

клиническим протоколом по оказанию первичной, вторичной, третичной медицинской помощи и медицинской реабилитации при РА (Приказ МЗ Украины № 263 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при ревматоидном артрите» от 11.04.2014 г.).

#### Алгоритм назначения БП включает:

1. Обследование пациентов на наличие туберкулеза перед назначением иммуносупрессивной терапии. Лечение латентной туберкулезной инфекции и дальнейший мониторинг с целью диагностики активного и латентного туберкулеза проводятся согласно положениям Унифицированного клинического протокола первичной, вторичной и третичной медицинской помощи «Туберкулез», утвержденного Приказом МЗ Украины № 620 от 04.09.2014 г.

2. После стартовой оценки ответа на лечение БП его эффективность следует контролировать не реже чем 1 раз в 6 мес с оценкой активности заболевания по DAS28. Терапию необходимо отменить, если адекватный ответ не достигнут или не поддерживается.

3. Блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) – этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб или блокатор рецепторов к интерлейкину-6 (тоцилизумаб) для лечения пациентов с РА назначают в следующих случаях:

– активный РА с оценкой по индексу активности заболевания (DAS28) >5,1 подтвержден, по крайней мере, дважды с интервалом в 1 мес;

– использовались 1-2 болезнь-модифицирующих препарата, обязательно включая метотрексат (при отсутствии противопоказаний); нормальное применение болезнь-модифицирующих лекарственных средств определяется как использование на протяжении 6 мес с 2 мес на стандартной дозе, если значительная токсичность не была причиной ограничения дозы и длительности лечения.

4. Блокаторы ФНО должны использоваться в комбинации с метотрексатом или, при его непереносимости, с другими синтетическими базовыми препаратами.

5. Лечение блокаторами ФНО-α или тоцилизумабом может быть продлено более 6 мес только в случае достижения ремиссии или минимальной активности заболевания. В случае отсутствия адекватной эффективности препарат отменяется.

6. Альтернативный ингибитор ФНО-α или тоцилизумаб могут рассматриваться в качестве средств для лечения пациентов, у которых терапия прекращена из-за побочных реакций перед начальной 6-месячной оценкой эффективности, при условии, что риски и польза были обсуждены с пациентом и задокументированы.

7. Анти-В-лимфоцитарный препарат (ритуксимаб) назначается в комбинации с метотрексатом (в случае непереносимости – с другим синтетическим БП) как вариант лечения взрослых больных с тяжелым активным РА, имевших неадекватный ответ или непереносимость других болезнь-модифицирующих препаратов, включая лечение с использованием, по крайней мере, одного ингибитора ФНО-α или тоцилизумаба.

8. Лечение с использованием ритуксимаба следует продолжать только при наличии адекватного ответа после начала терапии (улучшение DAS28 на 1,2 балла или более).

Несмотря на то что БП являются высокоэффективными препаратами, их использование не гарантирует получения ответа на терапию в 100% случаев. Рано или поздно врач, назначающий иммунобиологическую терапию пациентам с РЗ, сталкивается с отсутствием ответа или с недостаточной эффективностью лечения. В связи с этим важно понимать, какие факторы могут снижать вероятность получения ответа на терапию БП. Одним из них является иммуногенность, т.е. способность БП активировать синтез антител против самих себя. Антитела к БП разделяют на не нейтрализующие и нейтрализующие (уменьшающие или прекращающие лечебный эффект БП). Нейтрализующие антитела вырабатываются на БП, являющиеся антителами к цитокинам; не нейтрализующие – более характерны для БП – являются растворимыми рецепторами или антителами к рецепторам.

Таким образом, степень иммуногенности БП (т.е. тип и количество синтезируемых антител) зависит от их строения и индивидуальных свойств. Даже представители одной группы, например блокаторы ФНО, существенно отличаются друг от друга по степени иммуногенности, что обусловлено различиями в структуре этих препаратов.

Так, этанерцепт характеризуется наиболее низкой среди блокаторов ФНО частотой выработки антител при лечении различных ревматических заболеваний. Компонентами этанерцепта являются две молекулы рецептора ФНО человека и Fc-участок человеческого иммуноглобулина G1. Антитела, вырабатываемые при применении этанерцепта, не являются нейтрализующими и практически не оказывают влияния на его фармакокинетику, эффективность и безопасность. При использовании адалимумаба, инфликсимаба, голимумаба и сертолизумаба вырабатываются нейтрализующие антитела к переменным FАВ-фрагментам, которые входят в их структуру.

Анализ результатов исследований с различными блокаторами ФНО показывает, что у пациентов с РА антитела вырабатывались в 3% случаев при использовании этанерцепта (что не имело клинического значения), в 17% – на фоне адалимумаба и в 43% – при применении инфликсимаба (E.C. Keystone, et al., 2004; G.M. Bartelds, 2007; G.J. Wolbink, 2005). При лечении спондилоартрита терапия этанерцептом не сопровождалась выработкой антител, тогда как при приеме адалимумаба и этанерцепта было отмечено появление антител в 30% и 29% случаев соответственно. При этом у пациентов, принимавших инфликсимаб, отмечали уменьшение клинического ответа на терапию. (S. Arends et al., 2010; M.K. de Vries, et al., 2007, 2009).

При лечении псориатического артрита выработка антител на фоне лечения адалимумабом (45% случаев) и инфликсимабом (33% случаев) сопровождалась отсутствием или потерей лечебного эффекта (L.L. Lecluse et al., 2010; E. Adisen et al. 2010), тогда как образование антител при использовании этанерцепта (18% случаев) не имело клинического значения (S. Turing et al., 2007).

Таким образом, выработка антител к БП с большой степенью вероятности может приводить к снижению их эффективности. В практическом аспекте это означает необходимость увеличения дозы препарата. Так, в исследовании DART с применением этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба у пациентов с РА в течение 12 мес показано, что необходимость увеличения дозы инфликсимаба возникает почти в 30% случаев, адалимумаба – в 8% случаев, тогда как этанерцепта – менее чем в 1% случаев (рис. 1). Наиболее частыми причинами эскалации дозы, по мнению исследователей, были неадекватный ответ на терапию или снижение эффективности препарата.

Эти данные подтверждают и результаты систематического обзора 33 клинических исследований с применением БТ, выполненного R. Moots и соавт. (2013); этанерцепт продемонстрировал меньшую частоту увеличения дозы по сравнению с таковой при терапии адалимумабом или инфликсимабом.

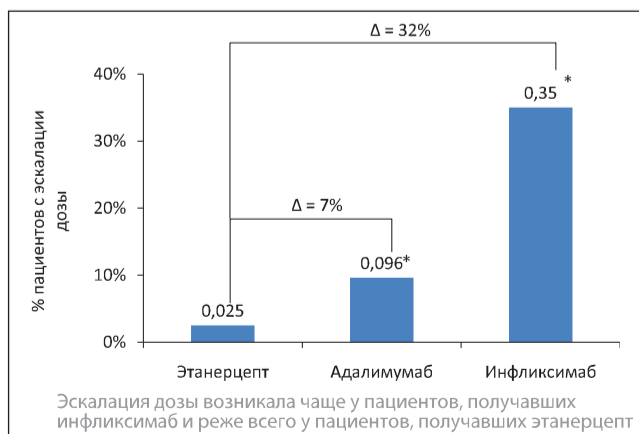


Рис. 1. Доказательство эскалации дозы в клинической практике исследования DART

Важно, что применение этанерцепта предоставляет возможность сохранения высокой приверженности к биологической терапии, данный препарат может быть более предпочтителен в этом отношении по сравнению с другими блокаторами ФНО. Так, например, данные датского регистра DANBIO свидетельствуют, что использование этанерцепта сопряжено с большей частотой достижения ответа на лечение и более высокой приверженностью пациентов к терапии в течение длительного времени (рис. 2).

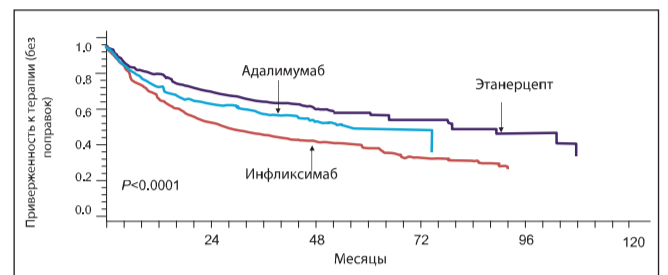


Рис. 2. Регистр DANBIO: приверженность к терапии

Помимо иммуногенности БП, значимым критерием выбора препарата для лечения ревматических заболеваний является его переносимость.

О лучшей переносимости этанерцепта свидетельствуют данные испанского регистра BIOBADASER, согласно которым частота отмены этого препарата в первый год лечения вследствие развития нежелательных явлений и неэффективности терапии была ниже по сравнению с таковой адалимумаба и инфликсимаба (рис. 3). Наименьший риск отмены этанерцепта отмечен и авторами итальянского регистра GISEA (рис. 4).

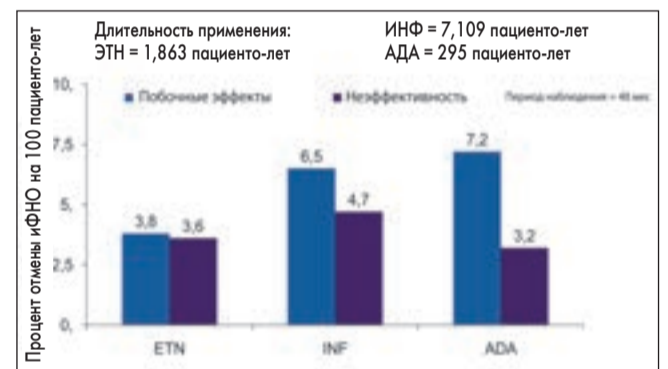


Рис. 3. Регистр BIOBADASER: частота отмены ингибиторов ФНО

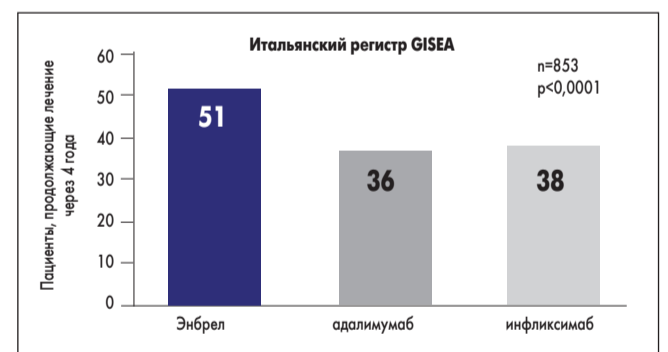


Рис. 4. Более 50% пациентов оставались на терапии Этанерцелом через 4 года

В другом итальянском регистре LORHEN показано, что длительность удержания терапевтического эффекта на фоне лечения этанерцептом на протяжении 36 мес превышает таковую при использовании адалимумаба и инфликсимаба. Терапия этанерцептом также была сопряжена с наиболее низкой частотой ее прекращения.

Таким образом, этанерцепт (Энбрел) является хорошо изученным БП, который в сравнительных исследованиях продемонстрировал важные преимущества перед другими блокаторами ФНО в лечении ревматических заболеваний. Эти преимущества в клинической практике трансформируются в снижение частоты случаев неэффективности иммунобиологической терапии, улучшение ее переносимости и повышение приверженности пациентов к лечению. Однако оптимальный выбор препарата не гарантирует 100% успеха в лечении ревматических заболеваний, важными условиями достижения которого являются также контроль факторов риска, мониторинг состояния пациента с целью выявления осложнений, своевременная оценка эффективности терапии и многие другие аспекты.

Подготовила **Наталья Очеретяная**  
Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.  
WUKENB0315024