



Новые возможности терапии в реальной клинической практике

Современной стратегии ведения пациентов с ревматоидным артритом, направленной на достижение клинической ремиссии в сжатые сроки, был посвящен симпозиум компании AbbVie, состоявшийся в рамках II Евразийского конгресса ревматологов (Москва, 21 мая 2014 г.). На симпозиуме были рассмотрены основные положения рекомендаций EULAR-2013 и проекта национальных российских рекомендаций по ревматоидному артриту, а также возможность их применения в клинической практике. Были представлены данные немецкого регистра RABBIT о безопасности биологических препаратов, проанализированы результаты исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом.



Профессор
Д.Е. Каратеев

В своем докладе заместитель директора ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН, д.м.н., профессор Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ проанализировал последние рекомендации по лечению ревматоидного артрита Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism – EULAR),

Рекомендации EULAR-2013: возможности практического применения

разработанные в 2013 г., и возможности их применения в российской клинической практике.

Прежде всего докладчик отметил, что, как и в предыдущих, в новых рекомендациях (EULAR-2013) алгоритм ведения больных ревматоидным артритом (РА) основан на стратегии «лечение до достижения цели» (treat to target, T2T).

После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) необходимо начинать как можно раньше. Это первая рекомендация. Она не вызывает сомнений.

Вторая рекомендация о том, что во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности РА, по мнению профессора Д.Е. Каратеева, требует более де-

тального рассмотрения: «Дело в том, что ремиссия и низкая активность – разные состояния и определяются по-разному. Данные многочисленных зарубежных исследований демонстрируют хорошие результаты лечения по принципу T2T. Как минимум достижение состояния ремиссии у половины больных ревматоидным артритом представляется вполне реалистичной задачей. Конечно, при условии, что терапия подобрана с учетом индивидуальных особенностей пациента». В стратегическом исследовании DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study) впервые в условиях реальной клинической практики применили принцип T2T у пациентов с ранним РА. Результаты оказались впечатляю-



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

щими: за два года терапии адалимумабом клинической ремиссии достигли 64% больных, а через три года – 59,8%. Эти показатели почти в два раза превысили данные, полученные у пациентов на фоне обычной терапии, причем весьма дорогостоящей (34,7 и 35% соответственно). Однако даже при активном лечении с применением биологической терапии достичь 100%-ной клинической ремиссии пока не удается.

Согласно предварительным данным Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом, из 1826 больных РА клиническая ремиссия на момент включения в регистр отмечалась лишь у 0,5% пациентов, низкая активность – у 7,6%. Между тем анализ показателей активности заболевания у больных РА за последние полтора года демонстрирует снижение количества пациентов с выраженными функциональными нарушениями и рост числа больных, достигших клинической ремиссии, – с 0,5 до 5%, рост числа пациентов с низкой активностью – с 1,5 до 13,5%. «Суммарно около 19% пациентов на начало декабря 2013 г. находились в состоянии низкой активности заболевания и клинической ремиссии. Из этого можно сделать вывод: скорее всего мы можем рассчитывать на низкую активность болезни у подавляющего большинства пациентов. Клиническая ремиссия – это наша цель, но мы должны понимать, что у всех больных ее достичь не удастся», – констатировал докладчик. Третья рекомендация EULAR-2013 сводится к тому, что у пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии должен быть регулярным (каждые три месяца). По достижении цели мониторинг можно проводить реже (каждые 6–12 месяцев). Отличие от предыдущих рекомендаций состоит в том, что эффекта лечения

необходимо добиваться как можно быстрее. Если через три месяца терапии состояние не улучшается или через шесть месяцев цель лечения не достигнута (ремиссия/низкая активность), терапию следует изменить.

Метотрексат считается основным препаратом стратегии первой линии в лечении активного РА. В рекомендациях 2010 г. комбинированная терапия БПВП не рассматривалась. В рекомендациях EULAR-2013 сказано, что у пациентов, не получающих БПВП, необходимо применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП.

Профессор Д.Е. Каратеев также обратил внимание на то, что в новых рекомендациях в качестве компонента стратегии лечения в первые шесть месяцев болезни рассматриваются низкие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с одним или несколькими БПВП. Причем ГКС надо отменять как можно быстрее. «Мы не стремимся к массированному применению ГКС. Например, включение в схему лечения биологической терапии ингибиторов фактора некроза опухоли альфа демонстрирует хороший результат. Это подтверждают и данные нашего исследования эффективности адалимумаба у 100 больных активным ревматоидным артритом. Через две недели от начала терапии после первой инъекции адалимумаба низкой активности РА достигли 4% больных, а через восемь недель – 18%¹», – отметил докладчик.

Проект национальных российских рекомендаций по ревматологии, в частности по ревматоидному артрит, возможно, наиболее приближен к практике российского здравоохранения. В нем, в частности, подробно описано, как и в каких случаях применять ГКС, как подбирать схему лечения

и с какой частотой проводить обследование.

В проекте российских рекомендаций нашел отражение еще один важный момент. При выборе терапии БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) следует учитывать длительность заболевания (менее шести месяцев – ранний РА, более шести месяцев – развернутая стадия) и наличие факторов неблагоприятного прогноза.

В рекомендациях EULAR-2013 приведено следующее утверждение: «Если при применении стратегии первой линии цель лечения не достигнута, то при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза рассмотреть возможность назначения ГИБП». В качестве ГИБП предлагается использовать ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), а также абатацепт, тоцилизумаб, при особых показаниях ритуксимаб. В случае неэффективности ГИБП не исключено использование тофацитиниба.

Более подробную информацию для практических врачей предоставляет проект национальных российских рекомендаций по ревматоидному артрит. В проекте также рекомендуется применение ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексатом и другими БПВП, а в качестве препаратов выбора приведены ингибиторы ФНО-альфа. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-альфа целесообразно назначение ГИБП с иными механизмами действия, другого ингибитора ФНО-альфа либо метотрексата (у пациентов, не принимавших его). Например, в проекте отечественных рекомендаций

Ревматология

¹ Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 8. С. 22–28.



сказано, каким пациентам и по какой схеме назначать ритуксимаб, как его разводить и вводить пациенту. Что касается нового препарата тофацитиниб, в клинических испытаниях он показал хорошую эффективность. Правда, отмечалось увеличение количества пациентов с инфекционными процессами. Тем не менее российские эксперты рекомендуют назначать тофацитиниб при РА умеренной и высокой активности после неадекватного ответа на БПВП, включая метотрексат и ингибиторы ФНО-альфа.

Согласно данным Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом, анализ использования основных классов антиревматических препаратов в динамике за последние полтора года демонстрирует тенденцию к росту числа пациентов, получающих терапию ГИБП, – с 14,5 (декабрь 2012 г.) до 20,1%

(март 2014 г.), а также к снижению числа пациентов, принимающих ГКС, – с 60,6 до 57,6%. Что касается выбора ГИБП, 59% больных РА из числа получавших когда-либо ГИБП применяют ингибиторы ФНО-альфа, 21% – ритуксимаб, 12% – абатацепт и 8% – тоцилизумаб.

В соответствии с рекомендациями EULAR-2013 у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГКС, можно прекратить лечение ГИБП и снизить стандартную дозу БПВП. Кроме того, при выборе терапии необходимо оценивать выраженность деструкции суставов.

«Отечественные национальные рекомендации также содержат положения об отмене ГИБП, но не конкретизируют, как снижать дозы и отменять терапию. Однако результаты многочисленных исследований последних лет показывают, что это возможно», – отметил

докладчик. В качестве примера он привел данные исследования OPTIMA (Optimizing Treatment in Rheumatoid Arthritis), демонстрирующие, что у большинства пациентов с ранним РА при ранней индукции ремиссии ее можно сохранить после отмены биологической терапии. Конечно, при условии, что терапия включала комбинацию адалимумаба и метотрексата².

Завершая выступление, профессор Д.Е. Каратеев подчеркнул, что лечение больных РА должно проводиться врачами-ревматологами с привлечением специалистов других медицинских специальностей и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента. Это пожелание также было учтено при подготовке проекта национальных российских рекомендаций по ревматологии и РА. По мнению докладчика, этот проект должен быть внимательно изучен ревматологами.



Д-р
К. Баралиакос

Терапия ревматоидного артрита в реальной клинической практике: уроки регистра RABBIT

новываясь на данных немецкого регистра биологических препаратов RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy), проанализировал влияние ГИБП на частоту развития инфекций, сердечной недостаточности, лимфомы, смертности у больных РА. Именно в регистре RABBIT аккумулируются сведения о профиле безопасности биологического препарата, применяемого в реальной клинической практике. Причем это, как правило, сравнительный анализ между группой, получающей ГИБП, и группой контроля, не использующей терапию биологическими препаратами. В регистр стараются включать сведения о пациентах с РА на ранних стадиях. Это позволяет получать объективные данные о положительном или

нежелательном воздействии препаратов.

В мировой популяции сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции среди причин, приводящих к летальному исходу. Как заметил д-р К. Баралиакос, подобная тенденция прослеживается и среди больных РА. Согласно данным регистра RABBIT, поздняя диагностика заболевания, несвоевременно назначенное лечение, а также мужской пол становятся факторами риска развития сердечной недостаточности и смертности у больных РА. Свой вклад в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и риска летального исхода вносит длительное применение высоких доз ГКС (> 10 мг). «Данные нашего регистра показывают, что применение ГКС при активной

² Smolen J.S., Fleischmann R., Emery P. et al. The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcomes in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks. London, UK, EULAR, 2011. Abstr. THU0243.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

форме РА связано с повышением смертности. И на фоне терапии ГКС этот показатель выше, чем на фоне терапии антагонистами ФНО-альфа. Следовательно, мы можем снизить летальность, назначая антагонисты ФНО-альфа пациентам, отвечающим на терапию данными препаратами, и ограничивая применение ГКС», – пояснил докладчик.

Особую осторожность при назначении антагонистов ФНО-альфа вызывает риск развития злокачественных новообразований. По мнению д-ра К. Баралиакоса, данные литературы о развитии лимфомы на фоне терапии анти-ФНО-альфа весьма противоречивы. Между тем анализ сведений регистра RABBIT демонстрирует отсутствие статистически достоверных различий между применением БПВП, анти-ФНО-альфа и других ГИБП и повышением риска развития рака у больных РА ($p = 0,06$). Очень важным с точки зрения безопасности антагонистов ФНО-альфа в отношении риска развития онкологических заболеваний считается своевременное назначение этих препаратов тем больным, которые в них нуждаются. «Как

показывают данные регистра, откладывая назначение антагонистов ФНО-альфа более чем на семь лет, мы способствуем увеличению риска возникновения онкологических заболеваний. Но назначая анти-ФНО-альфа в первые семь лет заболевания, мы можем реиндуцировать риск онкологических изменений», – констатировал д-р К. Баралиакос.

С точки зрения безопасности лечения антагонистами ФНО-альфа особое клиническое значение имеет развитие инфекций. По данным регистра RABBIT, к факторам риска развития инфекций относятся пожилой возраст (> 60 лет) и наличие сопутствующих заболеваний. Максимально опасен прием больших доз ГКС при высокой активности РА. Между тем назначение пожилым пациентам с РА терапии антагонистами ФНО-альфа позволяет сократить дозу ГКС, а значит, снизить риск развития инфекций.

Согласно данным регистра, в целом летальность у больных РА составляет 14,8 на 1000 пациенто-лет (всего 31 378 пациенто-лет). Докладчик подчеркнул, что летальность связана прежде всего с высокой активностью заболева-

ния и использованием высоких доз ГКС. Применение антагонистов ФНО-альфа позволяет уменьшить дозу ГКС, снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний и в конечном итоге риск смерти. Данные о влиянии биологической терапии на организм беременных пациенток с РА в немецком регистре RABBIT отсутствуют, поскольку в Германии действует запрет на применение ГИБП у женщин с РА в период беременности.

В заключение д-р К. Баралиакос затронул проблему сохранения ремиссии после отмены биологической терапии. Как правило, при длительно текущем РА отмена ГИБП сопряжена с вероятностью утраты клинической ремиссии у большинства пациентов. Однако последние данные регистра RABBIT свидетельствуют о том, что сохранение эффекта в течение 12 месяцев было выше у пациентов, не получавших антагонисты ФНО-альфа до включения в регистр. Вероятно, дальнейшие исследования позволят определить стратегические подходы к длительному сохранению ремиссии после отмены не только биологических препаратов, но и других лекарственных средств у пациентов с РА.

Ремиссия после отмены ГИБП: миф или реальность?

Заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, академик РАМН, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ подробно рассмотрел возможности длительного поддержания ремиссии у больных РА после отмены биологической терапии.

Как известно, современная стратегия предусматривает лечение РА до достижения цели, а значит, до достижения состояния стой-

кой ремиссии. По словам академика РАМН В.И. Мазурова, в клинической практике достичь цели, особенно при раннем РА, позволяет терапия ингибиторами ФНО-альфа. Это подтверждают данные многочисленных исследований, согласно которым использование адалимумаба, инфликсимаба, этанерцепта при неэффективности метотрексата способствует поддержанию ремиссии более чем у половины пациентов в течение года после отмены препаратов³.

В наибольшей степени длительному контролю над заболеванием



Профессор
В.И. Мазуров

способствует комбинированная терапия ГИБП и метотрексата. Кроме того, подобная терапия

³ Tanaka Y., Hirata S., Saleem B., Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2013. Vol. 31. № 4. Suppl. 78. P. S22–27.



позволяет изменить тактику ведения пациентов с последующим переводом их с комбинации «ГИБП + метотрексат» на монотерапию метотрексатом по достижении ремиссии.

В исследовании OPTIMA пациенты с ранним РА, достигшие после 26-недельной комбинированной терапии «адалимумаб + метотрексат» низкой активности РА, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы продолжили терапию адалимумабом и метотрексатом еще 52 недели. У пациентов второй группы отменили прием адалимумаба, и они продолжили терапию метотрексатом в течение того же срока. Пациенты обеих групп продемонстрировали хорошие показатели по поддержанию клинической ремиссии: в группе терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом 86% сохраняли ремиссию по критериям DAS28 ($DAS \leq 2,6$), в группе монотерапии метотрексатом – 66%⁴.

Вместе с тем при сравнении данных в группах в течение всего исследования (78 недель) оказалось, что более высокие результаты продемонстрировали пациенты группы комбинированной терапии (адалимумаб + метотрексат) по сравнению с пациентами группы метотрексата и плацебо – 77 и 60% с показателем ACR70 ($p=0,006$), 86 и 66% с показателем DAS28 $< 2,6$ ($p=0,002$)². В целом исследование OPTIMA показало, что при ранней индукции ремиссии с использованием адалимумаба и метотрексата ремиссию

можно поддерживать и после отмены биологической терапии при раннем РА.

Можно ли сохранить ремиссию после отмены ГИБП при длительно текущем РА?

Как отметил академик РАМН В.И. Мазуров, результаты исследований ADMIRE, HONOR, DOSERA демонстрируют, что отмена биологической терапии у больных с длительно текущим РА в большей степени, чем у пациентов с ранним РА, сопряжена с вероятностью утраты клинической ремиссии⁵⁻⁷.

Накопленный клинический опыт свидетельствует об эффективности терапии ингибиторами ФНО-альфа в достижении клинической ремиссии у больных с ранним и длительно текущим РА при адекватном и своевременном назначении этих препаратов. Так, по словам профессора В.И. Мазурова, результаты собственных исследований продемонстрировали, что при раннем назначении биологических препаратов достижение ремиссии больными РА по показателю DAS28 ($\leq 2,6$ балла) отмечалось уже к 12-й неделе лечения, особенно в группах адалимумаба и этанерцепта. «Однако реальная клиническая практика свидетельствует о том, что, если генно-инженерный препарат отменяется, не исключено нарастание активности процесса, правда, не достигается показатель высокой активности», – уточнил докладчик. В качестве примера он привел данные исследования эффективности комбинирован-

ной терапии инфликсимабом и метотрексатом у 129 больных РА с длительностью заболевания около 9,8 года.

Во время динамического наблюдения на фоне первоначального снижения активности заболевания наблюдался период повышения показателей активности (DAS28 – 5,1 балла, скорость оседания эритроцитов – 34,8 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 25 мг/л) между 48-й и 94-й неделей лечения. В этот период терапия инфликсимабом не проводилась, что и способствовало нарастанию активности РА.

Академик РАМН В.И. Мазуров, основываясь на данных СЗГМУ им. И.И. Мечникова, проанализировал частоту побочных эффектов у больных РА, получавших биологическую терапию. Самая высокая частота нежелательных явлений (НЯ) в виде вирусных инфекций (20 случаев) и инфекций мочевых путей (12 случаев) наблюдалась в группе инфликсимаба. Причем на фоне терапии инфликсимабом регистрировалось наибольшее число случаев неэффективности препарата и его отмены. Значительно меньше случаев НЯ продемонстрировал адалимумаб. Его применение не сопровождалось серьезными побочными эффектами, которые потребовали бы отмены терапии.

Резюмируя сказанное, академик РАМН В.И. Мазуров подчеркнул: «На сегодняшний день имеются реальные возможности в отношении поддержания клинической ремиссии после отмены ген-

⁴ Kavanaugh A.E.P., Fleischmann R., van Vollenhoven R.F. et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 1699.

⁵ Chatzidionysiou K., Turesson C., Telemann A. et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 776.

⁶ Tanaka Y., Hirata S., Fukuyo S. et al. Discontinuation of adalimumab without functional and radiographic damage progression after achieving sustained remission in patients with rheumatoid arthritis (the HONOR study): 1-year results // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 771.

⁷ Van Vollenhoven R.F., Ostergaard M., Leirisalo-Repo M. et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. L10.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

но-инженерной терапии. Прежде всего это ранний ревматоидный артрит, своевременное начало и адекватное лечение раннего

ревматоидного артрита с применением генно-инженерной терапии в комбинации с метотрексатом. Это те две составляющие,

которые и определяют возможность поддержания ремиссии после отмены генно-инженерной терапии».

Новые подходы к комбинированной терапии ревматоидного артрита

Профессор кафедры ревматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА акцентировала внимание участников симпозиума на эффективности и безопасности комбинированной терапии ингибиторами ФНО-альфа и метотрексатом с учетом подбора наиболее оптимальных доз последнего. «Как известно, комбинация с метотрексатом увеличивает эффективность всех ингибиторов ФНО-альфа. Согласно данным шведского регистра SCQMRA, которые базируются на анализе 2384 пациентов, добавление к терапии метотрексата снижает риск отмены ингибиторов ФНО-альфа», – отметила она. Более высокая эффективность комбинированной терапии может быть обусловлена потенциальной иммуногенностью ряда генно-инженерных препаратов, которая зависит от дозы и способа применения лекарственного средства, метода его введения, а также от совокупности клинических факторов, связанных с заболеванием пациента. Доказано, что у больных РА, получающих комбинацию «адалимумаб + метотрексат», антитела к ингибитору ФНО-альфа образуются реже, чем у пациентов на фоне монотерапии адалимумабом ($p = 0,003$).

Способность ингибиторов ФНО-альфа индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антител различна. В наибольшей степени это характерно для инфликсимаба как химерного антитела к ФНО-альфа. Препарат адалимумаб (Хумира) – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО-альфа – характеризуется более низкой иммуногенностью, которая в комбинации с метотрексатом может составлять 1%.

При хронических иммуновоспалительных заболеваниях иммуногенные эффекты ГИБП ассоциируются с изменением фармакокинетики и уменьшением сывороточной концентрации лекарственных средств данной группы⁸.

Как предотвратить снижение терапевтической эффективности ГИБП, связанное с образованием антител?

Можно увеличить разовую дозу препарата либо кратность введения. Однако, как показывают результаты исследования, увеличение дозы или кратности введения ингибиторов ФНО-альфа не всегда способствует повышению эффективности, но может приводить к увеличению риска возникновения побочных эффектов⁹. «Мы понимаем, что любой ингибитор ФНО-альфа, в большей степени это относится к химерным препаратам, может индуци-



Профессор
Н.В. Чичасова

ровать у пациента нежелательный иммунный ответ с образованием антител. И это сопровождается ухудшением клинического ответа, увеличением частоты отмены терапии и нарастанием реакций гиперчувствительности к данному препарату», – констатировала профессор Н.В. Чичасова.

Далее докладчик подробно рассмотрела возможности повышения эффективности комбинированной терапии «ГИБП + метотрексат» с помощью оптимизации дозы последнего. Профессор Н.В. Чичасова ознакомила участников симпозиума с результатами исследования CONCERTO¹⁰.

В двойном слепом 26-недельном исследовании III фазы в параллельных группах участвовали 395 больных РА, ранее не получавших метотрексат, с длительностью заболевания менее года. Критерии включения: мужчины и женщины ≥ 18 лет, диагноз РА по диагностическим крите-

⁸ Radstake T.R., Svenson M., Eijsbouts A.M. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 11. P. 1739–1745.

⁹ Combe B. Impact of dosing on treatment with TNF inhibitors: managing dose adjustment // Clin. Exp. Rheumatol. 2010. Vol. 28. № 3. Suppl. 59. P. S13–17.

¹⁰ Burmester G.R., Kivitz A.J., Kupper H. et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. 18 Feb (EPub).



риям 1987 г. или 2010 г., DAS28 (СРБ) $\geq 3,2$, длительность заболевания менее года, наличие хотя бы одного из следующих критериев – одной и более эрозии, положительного ревматоидного фактора, положительного анти-ССР (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду). Первичные конечные точки: доля пациентов, достигших низкой активности заболевания по DAS28(СРБ) $< 3,2$ балла на 26-й неделе в каждой группе. Вторичные конечные точки: клинический ответ по критериям ACR 20/50/70/90/100, динамика рентгенологических изменений по общему счету Шарпа, доля больных без рентгенологического прогрессирования, возможность достижения ремиссии по DAS28, динамика HAQ-DI, доля пациентов, которые демонстрировали минимальное клинически значимое улучшение функции по индексу HAQ-DI.

Все участники ($n = 395$) на протяжении исследования получали адалимумаб в дозе 40 мг один раз в две недели. Они были разделены на четыре группы. Первая группа ($n = 98$) получала адалимумаб + метотрексат в дозе 2,5 мг/нед, вторая ($n = 100$) – адалимумаб + метотрексат в дозе 5 мг/нед, третья ($n = 99$) – адалимумаб + метотрексат в дозе 10 мг/нед, четвертая ($n = 98$) – адалимумаб + метотрексат в дозе 20 мг/нед (дозу метотрексата увеличивали постепенно с 10 мг/нед на 2,5 мг до достижения дозы 20 мг/нед). Пациенты демонстрировали высокую приверженность лечению: к концу исследования терапия была отменена лишь у 10% из них. У выбывших пациентов дозозависимых тенденций не отмечалось.

Согласно данным исследования, к 26-й неделе низкой активности заболевания по DAS28 на фоне предложенной комбинированной терапии достигли 42,9% пациен-

тов первой группы, 44% пациентов второй, 56,6% третьей и 60,2% четвертой группы. Статистически достоверная разница ($p = 0,005$) отмечалась между первыми двумя группами, принимавшими адалимумаб (40 мг два раза в неделю) в сочетании с метотрексатом в дозе 2,5 и 5 мг/нед, и пациентами четвертой группы, принимавшими адалимумаб и метотрексат в дозе 20 мг/нед. При этом достоверная тенденция была зарегистрирована уже на 12-й неделе и сохранялась до конца исследования. «Большинство пациентов достигли не только низкой активности заболевания, но и клинической ремиссии по DAS28 и CDAI на более высоких дозах метотрексата. Статистические различия отмечались между субклиническими и высокими дозами препарата. Между использованием доз препарата 10 и 20 мг один раз в неделю достоверной разницы не выявлено», – уточнила докладчик.

Интересные данные были получены при изучении изменения фармакокинетики препаратов в разных группах. Показано, что истинная концентрация адалимумаба в равновесном состоянии менялась в зависимости от дозы метотрексата: доза адалимумаба увеличивалась одновременно с увеличением дозы метотрексата в диапазоне от 2,5 до 10 мг. Однако она не различалась в группах метотрексата 10 мг и метотрексата 20 мг. Более высокая иммуногенность отмечалась на фоне приема более низких доз метотрексата: количество больных с антителами к адалимумабу было почти в два раза выше в первых двух группах (21,4 и 13%) по сравнению с пациентами третьей и четвертой групп (6,12%).

Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования была высокой во всех группах и достоверно не различалась (изменение mTSS от начала ис-

следования до 26-й недели $\leq 0,5$). Это объясняется способностью адалимумаба тормозить прогрессирование структурных нарушений в суставах. В то же время увеличение дозы метотрексата достоверно связано с увеличением доли пациентов, достигших комплексного контроля заболевания (Comprehensive Disease Control – CDC). Примерно треть пациентов из четвертой группы (адалимумаб + метотрексат 20 мг) достигли CDC по показателю низкой активности заболевания по сравнению с 20% больных из первых трех групп. 26,5% пациентов четвертой группы (адалимумаб + метотрексат 20 мг) достигли CDC по параметру клинической ремиссии по сравнению с 15% пациентов из групп более низких доз метотрексата.

Значительное улучшение HAQ-DI у исследованных пациентов отмечалось от начала исследования до четвертой недели и поддерживалось до его окончания¹¹. Улучшение функций, как и улучшение по оценке общей активности заболевания, которое наступало к восьмой неделе и поддерживалось в течение всего последующего срока исследования, не зависело от дозы метотрексата, в чем, безусловно, заслуга адалимумаба. Не зависела от дозы метотрексата и динамика ментальной (MCS) и физической (PCS) составляющей опросника SF-36 по оценке качества жизни, как и качество сна (опросник MOS-SS): улучшение сна отмечалось у всех пациентов начиная с восьмой недели и поддерживалось до 26-й недели исследования. В ходе исследования было показано, что увеличение дозы метотрексата не приводит к росту частоты нежелательных явлений, за исключением нетяжелых инфекций. Это подтвердили и лабораторные данные, согласно которым отличий в динамике показателей

¹¹ R.M. Fleischmann, Kivitz A., van Vollenhoven R.F. et al. No differences in patient-reported outcomes by methotrexate dose among early rheumatoid arthritis patients treated concomitantly with adalimumab: results from the CONCERTO trial. Sat0006, EULAR 2013.



гематокрита, количества тромбоцитов, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы от исходного уровня к 26-й неделе в группах зарегистрировано не было.

Таким образом, в исследовании CONCERTO продемонстрирован статистически значимый тренд повышения эффективности терапии пропорционально увеличению дозы метотрексата с 2,5 до 20 мг в неделю в комбинации с адалимумабом у пациентов с ранним РА. Сывороточная активность адалимумаба была выше в группах метотрексата 10 и 20 мг. Следует отметить, что при применении метотрексата в дозах 10 и 20 мг/нед отмечались сходные данные в отношении рентгенологического ответа и функциональной активности через 26 недель лечения. Частота нетяжелых инфекций регистрировалась чаще при высоких дозах метотрексата. В целом соотношение «риск/польза» при приеме метотрексата в дозах 10 и 20 мг/нед в комби-

нации с адалимумабом позволяет предположить, что стартовая доза метотрексата 10 мг/нед адекватна.

Целью другого двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах MUSICA стала оценка влияния дозы метотрексата на исход заболевания и ультразвуковую динамику у больных тяжелым и среднетяжелым РА с предшествующей неэффективностью БПВП, получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата¹².

В исследовании участвовали 309 пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом. Их разделили на две группы. Пациенты первой группы (n = 154) получали адалимумаб в дозе 40 мг два раза в неделю в комбинации с метотрексатом в дозе 20 мг один раз в неделю, больные второй группы (n = 155) – адалимумаб (40 мг два раза в неделю) и метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Как показали результаты исследования, достоверная разница в группах была

достигнута только по такому показателю, как число припухших суставов ($9,6 \pm 12,8$ против $7,7 \pm 10,5$; $p = 0,028$), а также по оценке активности заболевания врачом ($23,7 \pm 21,3$ против $19 \pm 17,4$; $p = 0,035$). По ACR 20/50/70, HAQ, оценке боли пациентом, синовиальной гипертрофии, синовиальной васкуляризации, эрозий кости достоверная разница не отмечалась.

Редкие нежелательные явления были связаны с применением метотрексата. «Частота некоторых нежелательных явлений, таких как инфекции и выпадение волос, нарастала по мере увеличения дозы метотрексата. Поэтому идея использования минимально эффективных доз метотрексата в комбинации с адалимумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом, не ответивших на терапию метотрексатом, имеет право на существование», – подчеркнула профессор Н.В. Чичасова в заключение.

Заключение

Широкое внедрение рекомендаций EULAR-2013, нашедшее отражение в проекте национальных российских рекомендаций по ревматоидному артриту, в клиническую практику призвано улучшить результаты терапии РА и в целом его прогноз.

Согласно рекомендациям EULAR-2013 в случае неэффективности традиционных БПВП через три – шесть месяцев лечения следует назначать ГИБП. Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО-альфа в комбинации с метотрексатом.

Данные немецкого регистра RABBIT показывают, что применение ингибиторов ФНО-альфа в первые семь лет заболевания

способствует реиндукции риска онкологических изменений, а своевременное назначение ингибиторов ФНО-альфа при активном РА позволяет уменьшить дозу ГКС, а следовательно, частоту сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов.

Основной задачей являются достижение клинической ремиссии и возможность ее сохранения даже после отмены биологической терапии. Данные исследования OPTIMA демонстрируют, что у большинства пациентов с ранним РА при ранней индукции ремиссии клиническую ремиссию можно сохранить и после отмены биологической терапии. Конечно, если терапия включала адалимумаб и метотрексат.

Иммуногенность ряда ингибиторов ФНО-альфа может стать причиной снижения их терапевтической эффективности.

Результаты исследования CONCERTO показывают, что назначение больным ранним РА адалимумаба в дозе 40 мг два раза в неделю в комбинации с метотрексатом в дозе 10–20 мг один раз в неделю способствует повышению эффективности терапии и достижению низкой активности/ремиссии у большинства пациентов.

Согласно данным исследования MUSICA, применение комбинации адалимумаба в дозе 40 мг два раза в неделю с более низкими дозами метотрексата (7,5 мг/нед) позволяет достичь хороших результатов терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА, не ответивших на терапию метотрексатом. ☺

¹² Kaeley G.S., Evangelisto A.M., Nishio M.J. et al. Impact of methotrexate dose reduction upon initiation of adalimumab on clinical and ultrasonographic parameters in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis // Rheumatology. 2014. Abstr. Vol. 53. Suppl. 1. P. i86–i87.