



Воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата: актуальные вопросы биологической терапии

В Сочи 13–14 апреля 2019 г. состоялся V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний. Программа саммита включала научные и практические сессии, пленарные заседания, посвященные подходам к диагностике и лечению ревматических заболеваний. В рамках ревматологической сессии, организованной при поддержке компании AbbVie, ведущие российские эксперты в области ревматологии обсудили современные методы фармакотерапии с применением генно-инженерных биологических препаратов и алгоритмы ведения пациентов с различными воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Персонализированный подход и предикторы эффективности терапии в ревматологии

Открыл сессию д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, председатель Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, профессор Евгений Львович НАСОНОВ. В начале своего выступления он отметил, что одним из наиболее существенных достижений медицины последних десятилетий стало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых высокоспецифично и направлено на тонкие механизмы патогенеза. Поэтому применение биологической терапии в лечении

ревматических заболеваний остается перспективным. Внедрение в клиническую практику новых таргетных пероральных препаратов из класса малых молекул позволит расширить комбинированные схемы лечения с учетом фармакокинетики ГИБП.

Приходится констатировать, что методы современной терапии не всегда эффективны и безопасны. В ряде случаев у пациентов отмечается первичная неэффективность или развивается резистентность к препаратам. Для прогнозирования ответа на лечение поиск надежных предикторов продолжается.

«На наших глазах меняется парадигма лечения ревматических заболеваний, что связано не только с появлением новых препаратов, но и с пересмотром представлений о ведении пациентов с воспалительными заболеваниями», – подчеркнул профессор.

Несмотря на многочисленные исследования, достоверные биомаркеры ответа на терапию при ревматоидном артрите (РА), на которые можно было бы ориентироваться, отсутствуют, поэтому подбор вида и оценка эффективности лечения по-прежнему базируются на клинических данных. Например, при выборе терапевтической опции для пациентов старшей возрастной группы прежде всего учитывают наличие коморбидных состояний.

Как интерпретировать данные реальной клинической практики

Академик Российской академии наук, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ рассказал участникам сессии о значении результатов реальной клинической практики и их интерпретации.

«В нашей стране действует несколько программ клинико-эпидемиологического мониторинга ревматических заболеваний, среди которых особо следует выделить Общероссийский регистр больных артритом (ОРЕЛ), российское исследование метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при раннем активном артрите (РЕМАРКА)», – уточнил профессор В.И. Мазуров.

Данные реальной клинической практики позволяют ответить на такие вопросы, как долговременная безопасность и эффективность, менее затратные способы лечения, безопасность у пациентов, которые обычно не включаются в рандомизированные исследования (лица старшей возрастной группы, с коморбидными заболеваниями, беременные и др.), приверженность лечению на протяжении длительного периода времени, сравнение эффектов разных



Сателлитный симпозиум компании AbbVie



Д.м.н., профессор, академик РАН
Е.Л. Насонов

лекарственных средств. Кроме того, в реальной клинической практике схемы лечения оценивают не только специалисты, но и пациенты. Преимуществом наблюдений в условиях реальной практики является возможность одновременно сравнить большое количество лечебных воздействий и обобщить большой объем данных, а также проанализировать имеющиеся коморбидные состояния. В ходе таких наблюдений могут быть получены данные, которые трудно установить в рандомизированных клинических исследованиях, например стоимость терапии или редкие нежелательные явления. Недостатками таких исследований считаются ограничения в установлении причинно-следственной



Д.м.н., профессор, академик РАН
В.И. Мазуров

связи, неоднородность используемых классификаций при оценке лечебного воздействия или исходов, невозможность учета незапланированных факторов. Докладчик отметил, что данные исследований в условиях реальной практики подтверждают тренд на снижение активности РА в эру биологической терапии. Ремиссия отмечается более чем у половины пациентов. Исследования в условиях реальной практики, например, помогают установить влияние стратегии «лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) на долгосрочные исходы. В настоящее время опубликованы результаты исследований в условиях реальной клинической практики, под-



Д.м.н., профессор А.В. Гордеев

тверждающие долгосрочную эффективность оригинального адалимумаба при РА¹. Оригинальный адалимумаб демонстрирует стабильно высокие показатели эффективности на протяжении восьми лет. В то же время доказано, что у пациентов на фоне долгосрочной терапии ингибиторами интерлейкина 6 наблюдается некоторое повышение риска перфорации кишечника². В заключение профессор В.И. Мазуров подчеркнул, что исследования применения генно-инженерной биологической терапии в условиях реальной клинической практики позволяют оптимизировать подходы к ведению пациентов с ревматическими заболеваниями и во многом дополняют данные рандомизированных клинических исследований.

Тактика ведения пациентов с ревматоидным артритом после достижения ремиссии: мнения и практика

Тактике ведения пациентов с РА после достижения ремиссии посвятил свой доклад заведующий лабораторией ранних артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович ГОРДЕЕВ. Последние два десятилетия ознаменовались бурным развитием высоко-

технологичных методов диагностики и лечения ревматических заболеваний, появлением новых научно обоснованных концепций и подходов к терапии (понятия ремиссии, T2T, ГИБП, коморбидности). Наряду с этим в клинической практике некоторые вопросы остаются нерешенными. Речь, в частности, идет о раннем артрите, гипердиагностике

РА, удержании ремиссии, перелечивании, рефрактерном РА, персонифицированной терапии и мультиморбидности.

Согласно современным рекомендациям, целью лечения РА является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. В случае достижения ремиссии встает вопрос о снижении дозы препарата или его отмене. А если на фоне терапии отсутствует клинический эффект или рассматривается концепция коморбидности, или мультиморбидности,

¹ Pappas D.A., Kremer J.M., Griffith J. et al. Long-term effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an observational analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry // Rheumatol. Ther. 2017. Vol. 4. № 2. P. 375–389.

² Strangfeld A., Richter A., Siegmund B. et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 3. P. 504–510.



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

возникает проблема выбора дальнейшей стратегии ведения пациентов. Установлено, что частота встречаемости коморбидности в дебюте РА достигает 50%³. Кроме того, ревматоидный артрит рассматривается как фактор риска развития тяжелых коморбидных хронических состояний. Наиболее частыми из них считаются заболевания периферических сосудов, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, интерстициальные поражения легких и др. Далее профессор затронул тему ремиссии. На сегодняшний день существует несколько видов ремиссии: клиническая, серологическая, инструментальная, иммунологическая. Инструментами для оценки активности заболевания служат индекс активности болезни (DAS 28), клинический индекс активности болезни (CDAI), упрощенный индекс активности болезни (SDAI), улучшение согласно классификационным критериям РА Американской коллегии ревматологов 20/50/70 и ответ по критериям Европейской антиревматической лиги, а также критерии ремиссии по Boolean^{4,5}. Выбор инструмента влияет на подходы к лечению. Если используются более строгие критерии ремиссии или переоценивается вклад субъективной оценки пациента, возможна избыточно агрессивная терапия. В то же время глубина ремиссии связана с лучшими долгосрочными исходами. Именно поэтому последнее время все больше внимания привлекают вопросы оптимизации ведения больных РА. Много дискуссий вызывают вопросы мало- или безлекарственной ремиссии. Существуют различ-

ные мнения по поводу деэскалации или отмены препаратов после наступления ремиссии. В ряде опубликованных работ рассматривается концепция сокращения базисной терапии. Сокращение базисной терапии в первую очередь показано больным с очевидной ремиссией – околоремиссия по DAS 28, остаточная минимальная и ускользящая активность РА, которая продолжается не менее шести месяцев. Сначала отменяют глюкокортикостероиды, потом ГИБП, далее – базисный противовоспалительный препарат. По мнению зарубежных экспертов, сокращение базисной терапии необходимо для уменьшения риска избыточно агрессивной терапии, приводящей к развитию нежелательных явлений⁶. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что сокращение биологической терапии может приводить к безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним артритом при разных схемах лечения с применением метотрексата и ГИБП. Однако через шесть месяцев безлекарственная ремиссия или низкая активность заболевания сохраняется только у 7–11% пациентов – в зависимости от стартовой терапии. У подавляющего большинства больных, не получавших препараты, поддерживать ремиссию в течение года не удавалось⁷. При оценке риска потери ремиссии, низкой активности заболевания и его рентгенологического прогрессирования в случае отмены или снижения дозы ГИБП у больных РА установлено, что прекращение приема ГИБП приводило к увеличению риска тактовых, в то время как снижение дозы

ГИБП не повышало риск утраты низкой активности заболевания или его рентгенологического прогрессирования, несмотря на повышенный риск утраты ремиссии⁸.

Итак, что же делать, если больной РА достиг состояния ремиссии? На сегодняшний день считается, что уменьшение разовой дозы или удлинение интервалов между введениями – лучшее решение по сравнению с полной отменой лекарственных средств.

Среди предикторов безлекарственной ремиссии выделяют достижение устойчивых значений DAS 28 в диапазоне от 1,8 до 2,2, ранний РА, быстрый ответ на терапию базисными противоревматическими препаратами, инструментальную ремиссию (по данным ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии) и негативность в отношении антител к циклическому цитруллинированному пептиду⁶.

Если учитывать общее состояние здоровья, то ремиссии достигают не более 10% пациентов с РА. По данным отечественных авторов, однозначно ответить на вопрос, могут ли пациенты с РА самостоятельно контролировать свое состояние на том же уровне, что и врачи, сложно. Во многих случаях отсутствия ремиссии РА может объясняться наличием психологических и эмоциональных нарушений, сопутствующих заболеваний, развитием депрессии.

Подводя итог, профессор А.В. Гордеев отметил, что ведение больных РА – сложная комплексная задача, решить которую практически невозможно без реализации индивидуального подхода, без применения оптимальных схем лечения для достижения и удержания ремиссии. ☺

³ Nikiphorou E., Norton S., Carpenter L. et al. Secular changes in clinical features at presentation of rheumatoid arthritis: increase in comorbidity but improved inflammatory states // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2017. Vol. 69. № 1. P. 21–27.

⁴ Burmester G.R., Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2338–2348.

⁵ Nagy G., van Vollenhoven R.F. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. ID 181.

⁶ Schett G., Emery P., Tanaka Y. et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 8. P. 1428–1437.

⁷ Emery P., Burmester G.R., Bykerk V.P. et al. Re-treatment with abatacept plus methotrexate for disease flare after complete treatment withdrawal in patients with early rheumatoid arthritis: 2-year results from the AVERT study // *RMD Open*. 2019. Vol. 5. № 1. ID e000840.

⁸ Henaux S., Ruyssen-Witrand A., Cantagrel A. et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77. № 4. P. 515–522.