



Новое стратегическое партнерство: «MSD – ревматология»

Залогом успешного лечения является наличие в арсенале врача эффективных лекарственных средств. Производство лекарственных средств и использование их в клинической практике не просто звенья одной цепи – эти процессы должны идти параллельно, дополняя друг друга, что, в свою очередь, невозможно в отсутствие налаженных связей между ЛПУ и фармацевтическими компаниями. Этот и многие другие вопросы взаимодействия обсуждались на II Всероссийском конгрессе ревматологов в ходе симпозиума «Пути дальнейшего партнерства компаний в области ревматологии», мероприятия, в котором приняли участие ведущие отечественные врачи-ревматологи.

Симпозиум открылся выступлением президента Ассоциации ревматологов России, директора НИИ ревматологии, академика РАМН, Е.Л. НАСОНОВА, поделившегося с собравшимися своим видением перспектив взаимодействия клиницистов с компанией «Мерк Шарп и Доум». Евгений Львович Насонов отметил: «Я действительно считаю, что один из самых важных аспектов нашей работы – это желание сотрудничать. И я всегда воспринимал представителей фармацевтических компаний как коллег и друзей и призывал их к сотрудничеству». Однако всем очевидно, что объединять усилия в первую очередь следует с теми фармацевтическими



Академик Е.Л. Насонов

компаниями, в портфеле которых уже находится достаточное количество эффективных препаратов. В этом смысле безусловно положительным оказалось произошедшее относительно недавно объединение

компаний «Шеринг Плау» и «Мерк», каждой из которых принадлежит множество разработок оригинальных препаратов, в том числе предназначенных для борьбы с воспалительными процессами. По словам академика Насонова, объединение усилий таких компаний является весьма значимым шагом в борьбе с ревматологическими заболеваниями.

Совместная исследовательская работа таких гигантов, как НИИР РАМН и «Мерк Шарп и Доум», помогает обеим сторонам дальше расти и совершенствоваться.

К сожалению, даже сегодня, в начале XXI века, вопросы лечения воспалительных процессов стоят очень остро, особенно если речь идет о ревматологических заболеваниях. Впрочем, это неудивительно, ведь понимание патологических механизмов аутоиммунной агрессии в медицинском сообществе появилось сравнительно недавно.

Академик Насонов рассказал о длительном опыте успешного научно-исследовательского сотрудничества НИИ ревматологии РАМН с компаниями «Шеринг Плау», «Мерк» и, позже, «МСД Фармасьютикалс», отметив, что клинические исследования препаратов этих компаний были посвящены не только ревматоидному артриту и другим заболева-



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

ниям ревматологического профиля, но и проблемам кардиоваскулярного риска. При этом академик Насонов отдельно подчеркнул, что сотрудничать с лучшими можно лишь будучи лучшим; совместная же исследовательская работа таких гигантов, как НИИР РАМН и «Мерк Шарп и Доум», помогает обеим сторонам и дальше расти и совершенствоваться.

Как правило, направления дальнейшего развития фармацевтам подсказывают клиницисты, выявляющие новые нозологии. Однако иногда ситуация складывается ровно противоположным образом: так, по собственному признанию академика Насонова, возникший у него интерес к проблеме остеопороза во многом был обусловлен появлением Фосамакса, препарата алендроновой кислоты.

Разумеется, выступление академика Насонова не обошлось и без упоминания такого перспективного направления в лечении ревматологических заболеваний, как применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности, инфликсимаба.

Инь и Ян терапии РА: рекомендации и реальная практика

Профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д. м. н. Н.В. ЧИЧАСОВА посвятила свое выступление проблемам соотношения между клиническими рекомендациями по лечению ревматоидного артрита и реальной клинической практикой. Хотя порой отдельные положения клинических рекомендаций не вполне близки и понятны практикующим врачам, в целом данный документ предназначен для облегчения повседневной работы доктора, и забывать об этом не следует.

Что же мешает добиться максимального эффекта от терапии, целью которой, как известно, должно являться достижение ремиссии или низкой активности болезни? Во-первых, врач должен своевременно, один раз в 3 месяца, оценивать эффективность назначенного лечения и при необходимости корректировать его. Во-вторых, измерение активности заболевания по шкале DAS28 у пациентов с высокой или умеренной активностью заболевания должно проводиться ежемесячно. Позже, когда активность болезни снизится, пересчитывать индекс активности заболевания можно будет реже, 1 раз в 3–6 месяцев, причем результаты данного измерения должны обязательно документироваться. К сожалению, единая форма медицинской документации для врачей-ревматологов до сих пор не разработана, будем надеяться, что со временем эта проблема будет успешно решена.

Общепринятой концепцией ведения ревматологических больных на сегодняшний день является программа Treat to target, ставящая целью лечения пожизненное сохранение ремиссии или низкой активности заболевания. Именно поэтому в условиях,



Профессор Н.В. Чичасова

когда требуется длительная терапия, подчеркнула Наталья Владимировна Чичасова, каждый препарат должен быть использован «на все сто». Но какие именно препараты применять наиболее целесообразно?

Во всех клинических рекомендациях по лечению пациентов с ревматоидным артритом ингибиторы ФНО- α упоминаются как основные генно-инженерные биологические препараты, которые – при наличии показаний и отсутствии противопоказаний – должны применяться у пациентов, страдающих ревматоидным артритом с активностью заболевания $\geq 3,2$ по DAS28. Замена же выбранного ингибитора ФНО- α на ГИБП с другим

Во всех клинических рекомендациях по лечению пациентов с ревматоидным артритом ингибиторы ФНО- α упоминаются как основные генно-инженерные биологические препараты, которые – при наличии показаний и отсутствии противопоказаний – должны применяться у пациентов, страдающих ревматоидным артритом с активностью заболевания $\geq 3,2$ по DAS28.

Ревматология



Переключение производится при неэффективности ингибиторов ФНО



ФНО – фактор некроза опухоли, БПВП – базисный противовоспалительный препарат

Рис. 1. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита, 2010 г.*

* Smolen J.S., Landewé 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. Vol. 69. № 6. P. 964–975.

механизмом действия производится только при отсутствии эффекта от терапии выбранным препаратом (рис. 1).

Особое внимание профессор Чичасова уделила той части клинических рекомендаций, о которой обычно недостаточно говорится и пишется: снижению дозировки НПВП и глюкокортикоидов на фоне лечения ингибиторами ФНО-α. Данный вопрос каждый раз решается лечащим врачом индивидуально,

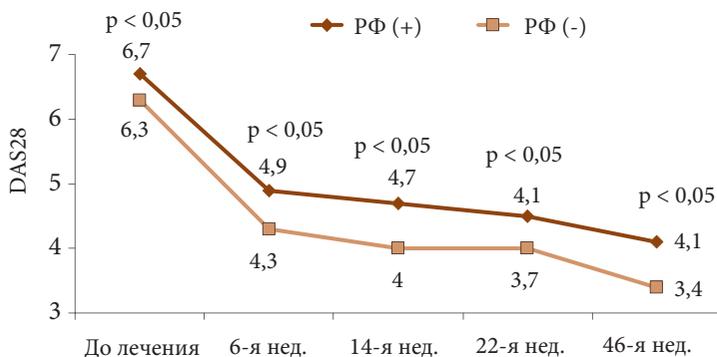
однако в общем случае необходимо подбирать дозы так, чтобы не снижалась эффективность лечения. Оценка эффективности терапии – одна из важнейших задач врача, однако прежде чем проводить ее, необходимо уточнить, соблюдаются ли все условия приема препаратов. Несоблюдение инструкции по применению любого лекарственного средства может приводить к снижению эффективности или даже к ухудшению состояния пациента.

Отмена или снижение дозировок глюкокортикоидов или НПВП при назначении ингибиторов ФНО-α может вызвать обострение симптомов, в результате чего у пациентов нередко появляются жалобы на непереносимость или неэффективность биологического препарата. Чтобы этого не произошло, не следует менять дозы препаратов для симптоматической терапии на протяжении первых 12 недель лечения инфликсимабом или другим ингибитором ФНО-α. И, наконец, пациенты ни в коем случае не должны, поддавшись эйфории, обусловленной улучшением состояния (а оно действительно наступает очень быстро (рис. 2)), давать суставам неадекватную нагрузку – это также может привести к ухудшению состояния даже на фоне оптимально подобранной терапии.

Профессор Чичасова предложила подготовить брошюру, в которой бы пациентам объяснялись правила поведения во время курса генно-инженерной терапии. Конечно, это пособие не сможет заменить рекомендаций лечащего врача, однако даст пациентам общее представление о том, что такое биологическая терапия и как необходимо вести себя во время лечения и после окончания курса. Число

Снижение активности РА наступает сразу и не прекращается в течение 1 года лечения

Быстрота снижения активности на терапии не зависит от наличия РФ



РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор

Рис. 2. График снижения активности ревматоидного артрита в течение 46 недель терапии инфликсимабом



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

пациентов, не отвечающих на терапию инфликсимабом, минимально – доли процента, фармакоэкономические преимущества препарата давно доказаны, а значит, дело за малым – научить пациентов лечиться так, чтобы польза от терапии была максимальной.

Инфликсимаб в терапии АС: когда долгий путь в радость

Продолжая тему эффективности инфликсимаба в лечении ревматологических заболеваний, научный сотрудник лаборатории серонегативных спондилоартропатий НИИ ревматологии, к. м. н. О.А. РУМЯНЦЕВА зачитала письмо одного пациента, получающего терапию данным препаратом: «Я бесконечно вам благодарен за то, что уже 7 месяцев живу совершенно без боли, от которой 10 последних лет не мог никуда деться ни днем, ни ночью. А еще год назад я был бы счастлив



К. м. н. О.А. Румянцева

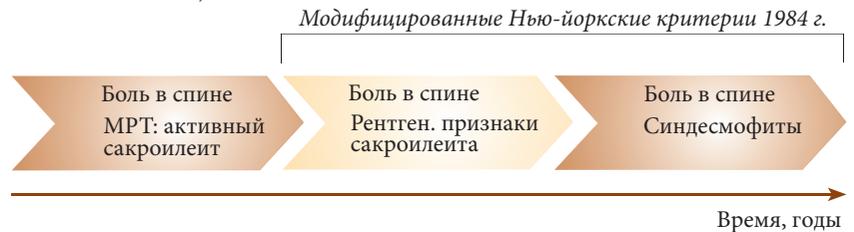
прожить один месяц без этой боли, даже если бы за это пришлось заплатить своей жизнью». Пожалуй, не будет большим преувеличением сказать, что такие отзывы пациентов являются свидетельством эффективности инфликсимаба точно так же, как данные клинических исследований.

По мнению Оксаны Алексеевны Румянцевой, пациенты с высокой активностью заболевания должны начинать терапию ингибиторами ФНО-α как можно раньше. При этом от появления первых симптомов до установки диагноза обычно проходит около 8 лет (рис. 3). Разумеется, в течение этого времени пациент не получает адекватной терапии, и болезнь прогрессирует достаточно быстро, поэтому терять время ни в коем случае нельзя – пациент и так уже достаточно пострадал от заболевания.

Эффективным методом диагностики серонегативных спондилоартропатий является МРТ, которая

Дорентгенологическая стадия (недифференцированный СпА)

Рентгенологическая стадия (АС)



Время, годы

Рис. 3. Эволюция анкилозирующего спондилоартрита*

*Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 4. P. 1000–1008.

выявляет снижение активности сигнала в режиме T1 и повышение – в режиме STIR.

Ранняя диагностика воспалительных изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника иногда позволяет избавить пациента даже от ненужных хирургических вмешательств, например, от операции по фиксации позвонков, проведенной в связи с подозрением на нестабильность позвоночника.

После постановки диагноза и принятия решения о назначении ГИБП наступает следующий этап, также достаточно сложный, – получение ингибиторов ФНО-α. Инфликсимаб на сегодняшний день является единственным препаратом данной группы, включенным в список ЖНВЛП, поэтому добиться назначения этого средства пациенту существенно легче.

Сочетание таких факторов, как хорошая переносимость и доступность инфликсимаба, делает его препаратом первого выбора для пациентов, страдающих серонегативными спондилоартритами и нуждающихся в биологической терапии.

Привела О.А. Румянцева и данные отечественного (работа велась на базе НИИ ревматологии РАМН) исследования эффективности инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилоартрита. В исследовании приняли участие 62 пациента со средней продолжительностью болезни 13 лет. Ученых интересовал вопрос эффективности длительной терапии инфликсимабом, поэтому в работу были



Первичная неэффективность отсутствовала

- Частичная ремиссия
- ASAS-40
- Вторичная неэффективность

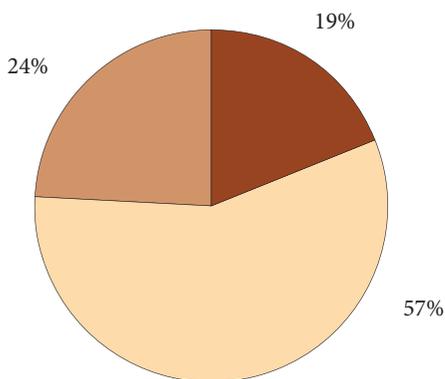


Рис. 4. Оценка эффекта длительной терапии инфликсимабом по критериям ASAS

Эффективность определялась по максимальному улучшению по критериям ASAS, которое наблюдалось не менее чем на 75% визитов.

включены больные, получающие данный препарат более года. Исследование показало, что на втором и последующем годах терапии нежелательные явления (например, частые ОРВИ) встречаются гораздо реже, чем на первом году лечения, а доля пациентов, получивших очень хороший эффект от лечения (достигших существенного улучшения состояния, частичной или полной ремиссии), составила 81% (рис. 4).

Сочетание таких факторов, как хорошая переносимость и доступность инфликсимаба, делает его препаратом первого выбора для пациентов, страдающих серонегативными спондилоартритами и нуждающихся в биологической терапии. Переход же на другие ингибиторы ФНО-α производится в тех случаях, когда у больного наблюдалась индивидуальная непереносимость препарата или недостаточный ответ на терапию, однако такие клинические ситуации в реальной практике возникают сравнительно редко.

Причины доверять инфликсимабу: данные регистров

Как правило, выбирая препарат для лечения тех или иных заболеваний, практикующие врачи ориентируются не только на результаты исследований и собственный опыт. Вопрос доверия к препарату является далеко не праздным – ведь от личного отношения доктора к лекарственному средству порой зависит, какой препарат будет назначен пациенту. Причиной, по которой следует доверять инфликсимабу, был посвящен доклад ведущего научного сотрудника лаборатории

клинической фармакологии НИИ ревматологии, д. м. н. Г.В. ЛУКИНОЙ.

Для начала она обратилась к истории применения данного средства. Инflixимаб был первым генно-



Д. м. н. Г.В. Лукина

модифицированным препаратом, появившимся в России. В 2001 г. первые пациенты в нашей стране начали принимать данный препарат, а в 2005 г. был создан регистр больных РА, получающих лечение инфликсимабом. Наличие данного регистра помогло врачам, использующим ГИБП, учесть ошибки, допущенные в первое время, и больше их не повторять. На сегодняшний день российскими врачами собрано огромное количество информации, касающейся практических аспектов применения инфликсимаба. Была посчитана средняя эффективность годовой терапии (рис. 5), в частности, ученые установили, что в течение первого года лечения ремиссия наступает практически у каждого пятого пациента.

Инflixимаб был первым генно-модифицированным препаратом, появившимся в России. В 2001 г. первые пациенты в нашей стране начали принимать данный препарат, а в 2005 г. был создан регистр больных РА, получающих лечение инфликсимабом. Наличие данного регистра помогло врачам, использующим ГИБП, учесть ошибки, допущенные в первое время, и больше их не повторять.



Сателлитный симпозиум компании «Мерк Шарп и Доум»

Важно, что терапия инфликсимабом не только способствует снижению уровня С-реактивного белка, но и уменьшает количество интерлейкина-6 и улучшает поступление В-клеток памяти в перифериче-



Д. м. н. В.Н. Амирджанова

скую кровь, одновременно снижая их количество в воспаленной синовиальной ткани. Еще одной причиной доверять инфликсимабу является огромное количество пациентов по всему миру, получающих терапию данным препаратом, что позволило создать международную базу данных по этому препарату. Общее количество пациентов, принимавших этот препарат, на сегодняшний день превысило 1 млн человек (рис. 6). Собранные специалистами данные на сегодняшний день позволяют с уверенностью утверждать, что

Через 1 год терапии каждый пятый пациент был в ремиссии

- DAS28 < 2,6
- DAS28 > 2,6 – ≤ 3,2
- DAS28 > 3,2 – ≤ 5,1
- DAS28 > 5,1

Российский регистр инфликсимаба

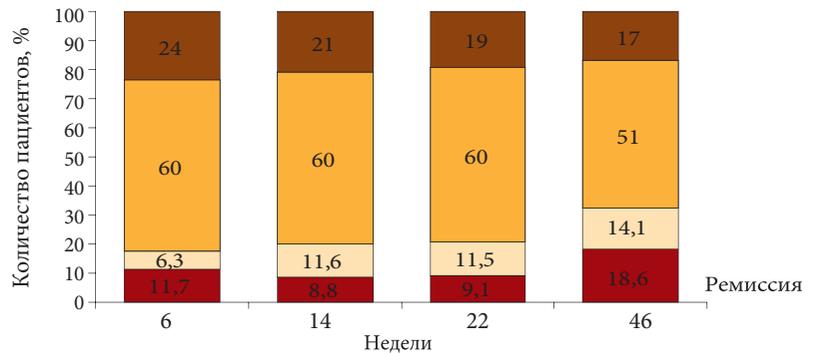


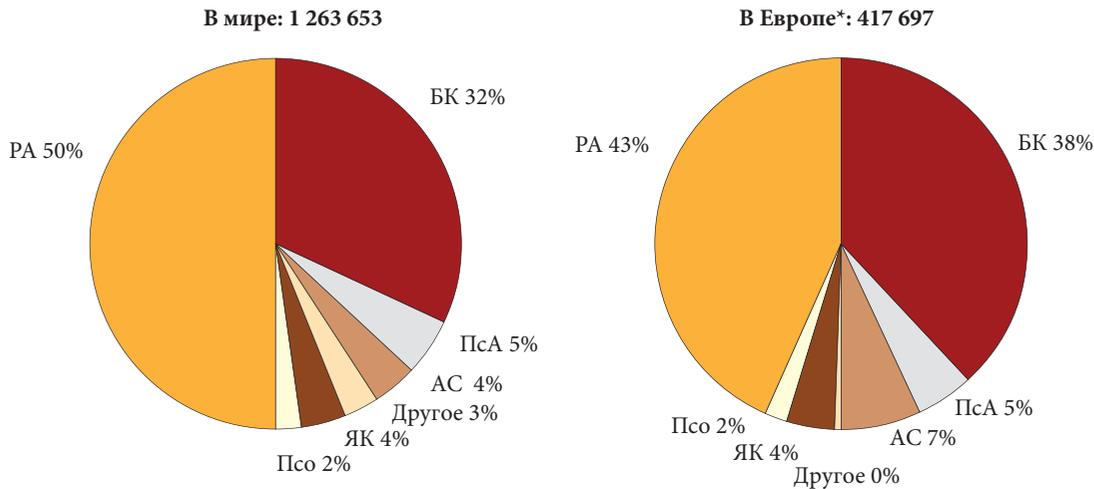
Рис. 5. Оценка эффективности инфликсимаба

назначение инфликсимаба правильно отобраным пациентам обладает достаточно выгодным соотношением пользы и риска.

Руководитель лаборатории изучения качества жизни и восстановительного лечения НИИ ревматологии, д. м. н. В.Н. АМИРДЖАНОВА назвала еще несколько причин, по которым стоит доверять инфликсимабу.

Оценивать эффективность лечения ревматологических заболеваний всегда непросто: эти болезни редко приводят к летальному исходу, однако и о полном

Данные указаны с момента регистрации 24 августа 1998 г. по 23 февраля 2010 г.



РА – ревматоидный артрит, БК – болезнь Крона, ПсА – псориатический артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ЯК – язвенный колит, Псо – псориаз

* Неопубликованные данные. Centocor (PSUR 21, April 2010). С. 35.

Рис. 6. Международный опыт применения инфликсимаба



II Всероссийский конгресс ревматологов России

излечении пациентов пока говорить не приходится. Именно поэтому врачи-ревматологи должны уделять большое внимание такому понятию, как качество жизни. Кроме того, оценка эффективности лечения должна проводиться не только со стороны врача, который оперирует объективными данными, – важно учитывать, как сам пациент воспринимает изменения самочувствия, вызванные терапией.

Исследования эффективности применения инфликсимаба у тяжелых ревматологических больных показали, что данный препарат действительно улучшает функциональное состояние пациентов. Что же касается больных, заболевание которых находится на ранних стадиях, назначение им инфликсимаба помогло отдалить инвалидизацию и продлить активный период жизни.

Последним по порядку, но не по значимости вопросом, упомянутым в своем докладе Верой Николаевной Амирджановой, стала фармако-экономическая эффективность инфликсимаба. Исследование, проведенное по методу минимизации затрат, показало: стоимость лечения данным препаратом находится примерно на одном уровне с другими генно-инженерными биологическими препаратами. То есть, назначая пациенту инфликсимаб, врач выбирает обширную доказательную базу, надежность и безопасность, сопоставимые по стоимости с другими ГИБП.

Международные рекомендации по применению ГИБП

В ходе симпозиума делегаты конгресса ревматологов получили огромное количество информации по препарату инфликсимаб. Чтобы помочь им систематизировать эти данные и успешно применять этот генно-инженерный биологический препарат, представители компании «Мерк Шарп и Доум» провели еще одно мероприятие, в ходе которого информация по использованию ГИБП и, в частности, инфликсимаба подавалась в максимально сжатой и удобной для понимания форме.

Медицинский советник компании «Мерк Шарп и Доум» Александр ТОЛМАЧЕВ ознакомил врачей с международными представлениями о терапевтических возможностях инфликсимаба и методах использования данного лекарственного средства, позволяющих сделать терапию максимально эффективной.

Как известно, одним из важнейших аспектов успешной терапии является своевременное назначение препаратов. По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги, разбивших процесс



Медицинский советник А. Толмачев

терапии ревматоидных заболеваний на три фазы, назначение биологических препаратов (в первую очередь ингибиторов ФНО- α) должно начинаться сразу после того как «классическая» базисная терапия на основе метотрексата и глюкокортикостероидов показала свою неэффективность. Международный консенсус по применению биологических препаратов и Британский национальный научно-исследовательский институт также рекомендуют использовать ингибиторы ФНО в качестве первой линии биологической терапии. А. Толмачев продемонстрировал алгоритм биологической терапии РА, который должен применяться в клинической практике, и дал несколько практических советов по использованию современных методик оценки эффективности лечения.

Согласно международным рекомендациям, ингибиторы ФНО- α следует использовать в качестве первой линии биологической терапии ревматоидного артрита.

Таким образом, делегаты II Всероссийского конгресса ревматологов получили возможность не только ознакомиться с теоретической базой препарата инфликсимаб, но и узнать о практическом опыте применения данного средства, а также получить информацию об инфликсимабе в буквальном смысле слова из первых рук – от представителей компании-производителя. Разумеется, все это поможет повысить эффективность проведения биологической терапии у ревматологических больных. ☺