



Наша эра в лечении спондилоартрита

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных ревматических болезней, ассоциирующихся с поражением суставов, позвоночника, а также связок и сухожилий. Заболевания этой группы часто сопровождаются внесуставными проявлениями, поражением различных органов и систем организма. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается, они теряют трудоспособность. Современные инновационные методы медикаментозной терапии позволяют замедлить прогрессирование воспалительного процесса, предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных спондилоартритами. Перспективным и флагманским направлением в лечении данной патологии считается применение генно-инженерных биологических препаратов.

В рамках IV Евразийского конгресса ревматологов, посвященного 60-летию Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, 26 сентября 2018 г. при поддержке компании AbbVie состоялась панельная дискуссия с участием ведущих российских специалистов в области ревматологии. В ходе мероприятия особое внимание было уделено вопросам терапии спондилоартритов, в частности применению генно-инженерных биологических препаратов. Рассмотрены эффективность и безопасность ингибитора фактора некроза опухоли альфа адалимумаба (Хумира®), приведены результаты исследований и данные реальной клинической практики. В ходе дискуссии участники пришли к выводу о необходимости междисциплинарного подхода к лечению больных спондилоартритами и применения современных биологических препаратов с доказанной эффективностью и универсальным влиянием на патогенетические процессы.



Профессор, д.м.н.
В.И. Мазуров

Клинические эффекты генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите

Открыл дискуссию академик Российской академии наук, профессор, д.м.н., главный терапевт и ревматолог Северо-Западного федерального округа, главный терапевт Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского универси-

тета им. И.И. Мечникова Вадим Иванович МАЗУРОВ сообщением о применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в комплексном лечении больных анкилозирующим спондилитом. Выступающий отметил, что благодаря ГИБП, таким как моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), появилась



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

возможность достигать ремиссии ревматических заболеваний.

Известно, что ФНО-альфа отводится особое значение в формировании и поддержании иммуновоспалительного процесса. Данный цитокин вовлечен в патогенез синовитов, энтезитов, процессы деструкции кости и воспаления в кишечнике при спондилоартритах – группе заболеваний, включающей анкилозирующий спондилит, реактивный и псориатический артрит^{1,2}.

В индукции воспалительного процесса также участвуют интерлейкины (ИЛ). Ось ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в патогенезе спондилоартритов, однако данные об их взаимосвязи с активностью воспаления ограничены. Установлено, что ИЛ-23 и цитокины, которые он индуцирует (ИЛ-17, ИЛ-22), участвуют в иммунопатогенезе спондилоартрита.

В связи со сказанным целью таргетной терапии спондилоартритов является достижение стойкой ремиссии путем воздействия на важнейшие звенья иммунопатогенеза.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлены препараты разных групп ГИБП. Среди них пять препаратов – ингибиторов ФНО-альфа, которые различаются структурой молекул, – адалимумаб (Хумира®), цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб. К препаратам, ингибирующим ИЛ-17, относятся секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб. Последние два препарата не были зарегистрированы для применения на территории РФ на дату проведения симпозиума. Устекинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое нейтрализует действие ИЛ-12/ИЛ-23. В настоящее время разрабатываются препараты, направленные на се-

ллективное ингибирование ИЛ-23 (ризанкизумаб, тилдракизумаб и др.). В перечень препаратов, которые используются для лечения псориатического артрита, входят селективный ингибитор семейства янус-киназ тофацитиниб, а также апремиласт, который ингибирует фосфодиэстеразу и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов.

Выбор метода биологической терапии при спондилоартритах зависит от особенностей патогенеза, клинических проявлений и локализации процесса.

На данный момент времени одним из наиболее широко применяемых ингибиторов ФНО-альфа является препарат Хумира® (адалимумаб). Его эффективность доказана при большинстве иммуновоспалительных заболеваний, среди которых анкилозирующий спондилит, нерентгенологический спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона и язвенный колит. Препарат целенаправленно воздействует на определенные звенья патогенеза заболевания, в частности блокирует провоспалительные цитокины, замедляя прогрессирование процесса.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS), опубликованным в 2016 г., ведение больных анкилозирующим спондилитом предполагает комбинирование нефармакологических и фармакологических методов лечения. Прежде всего пациентам показаны нефармакологические методы, такие как повышение уровня знаний о патологии, отказ от вредных

привычек, лечебная физкультура, физиотерапия. При наличии симптомов в качестве первой линии назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в максимально переносимой дозе с учетом соотношения «риск – польза». Анальгетики могут использоваться при остаточной боли, неэффективности или плохой переносимости НПВП, а также при наличии противопоказаний к последним. В отсутствие ответа на терапию первой линии могут быть назначены инъекции глюкокортикостероидов в места костно-мышечного воспаления. Сульфасалазин может быть показан при наличии периферического артрита. На следующем этапе лечения у пациентов с высокой активностью заболевания должен быть рассмотрен вопрос о добавлении ГИБП – ингибиторов ФНО-альфа. В отсутствие терапевтического ответа от применения ингибитора ФНО-альфа через 12 недель переходят к следующему этапу лечения – перевод больного на второй ингибитор ФНО-альфа или ингибиторы ИЛ-17.

В 2015 г. Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) подготовила рекомендации, в которых были представлены алгоритмы ведения пациентов с псориатическим артритом в зависимости от преобладания того или иного поражения. Речь, в частности, идет о периферическом артрите, поражении позвоночника, энтезите, дактилите, поражении кожи и ногтей.

Для лечения пациентов с псориатическим артритом рекомендуются ГИБП, прежде всего ингибиторы ФНО-альфа³.

¹ Sieper J., Braun J., Dougados M., Baeten D. Axial spondyloarthritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2015. Vol. 1. P. 15013.

² Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 26. P. 2563–2574.

³ Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // Arthritis Rheum. 2016. Vol. 68. № 5. P. 1060–1071.

Ревматология



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

**Экстраартикулярные проявления спондилоартрита:
роль данных клинической практики в принятии решения
о выборе ГИБП**

По словам д.м.н., профессора, директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Александры Михайловны ЛИЛЫ, спондилоартриты часто сопровождаются внесуставными проявлениями и коморбидностью, что требует специальных знаний и индивидуального подхода к терапии. Известно, что почти у половины больных анкилозирующим спондилитом отмечается пора-

жение других органов и систем (увеиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания)⁴. При этом наиболее часто нарушается функция органа зрения⁵. Согласно результатам одних исследований, частота внесуставных проявлений у больных анкилозирующим спондилитом со временем нарастает. Наиболее часто встречается увеит (рис. 1)⁶. В других исследованиях продемонстрировано, что с увеличением длительности заболевания доля пациентов без внесуставных проявлений уменьшается. Так, при длительности заболевания менее десяти лет количество больных спондилоартритом без внесуставных проявлений составило 70,5%, более десяти лет – 54,9%. Однако у страдаю-

щих спондилоартритом более десяти лет по сравнению с пациентами с длительностью заболевания менее десяти лет частота встречаемости увеита оказалась выше – 26,3 против 11% соответственно⁷.

Нарушение функции органа зрения может быть ранним признаком спондилоартрита. Увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза, при котором могут поражаться не только передняя, периферическая или задняя, но и вся сосудистая оболочка (панувеит). При спондилоартритах, в частности анкилозирующем, часто развивается острый передний увеит. Особенности увеитов при спондилоартритах являются острое начало, одностороннее поражение, развитие спонтанных ремиссий, частые рецидивы. Кроме того, такие увеиты часто ассоциируются с наличием антигена гистосовместимости HLA-B27. Острый передний увеит может быть фактором неблагоприятного прогноза при анкилозирующем спондилите. Как правило, отмечаются высокая активность основного заболевания, сниженная функциональная активность. Установлено, что применение ингибиторов ФНО-альфа для лечения увеита у больных спондилоартритами позволяет быстро купировать симптомы и предотвратить повторные обострения.

В настоящее время проведен ряд исследований, посвящен-

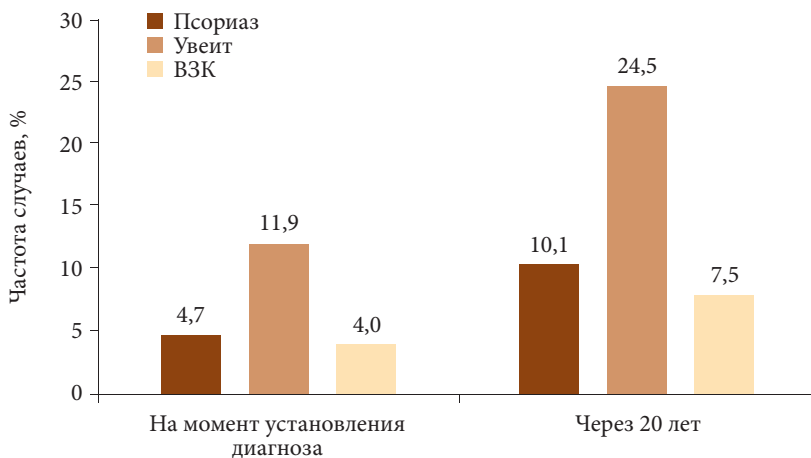


Рис. 1. Частота внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита по мере увеличения длительности заболевания

⁴ Baysal O., Durmuş B., Ersoy Y. et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. 2011. Vol. 31. № 6. P. 795–800.

⁵ El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications // Eur. J. Intern. Med. 2011. Vol. 22. № 6. P. 554–560.

⁶ Stolwijk C., Essers I., van Tubergen A. et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 7. P. 1373–1378.

⁷ Wakefield D., Chang J.H. Epidemiology of uveitis // Int. Ophthalmol. Clin. 2005. Vol. 45. № 2. P. 1–13.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

ных влиянию терапии ингибиторами ФНО-альфа на частоту обострений увеитов у пациентов с аксиальными спондилоартритами. При сопоставлении количества обострений увеита у больных спондилоартритом на фоне ГИБП инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта установлено, что у пациентов, получавших адалимумаб, рецидивы увеита наблюдались реже. Профессор А.М. Лила подчеркнул, что при ведении пациентов со спондилоартритами необходимо придерживаться междисциплинарного подхода. Учитывая частоту различных внесуставных проявлений, требуется тесное взаимодействие между специалистами разных областей – ревматологами, офтальмологами, акушерами-гинекологами, гастроэнтерологами, колопроктологами, хирургами, терапевтами.

Далее докладчик акцентировал внимание на проблеме ВЗК. По данным наблюдений, у пациентов со спондилоартритами часто отмечаются признаки субклинического ВЗК⁸. В исследова-

нии SpACE при использовании капсульной эндовидеоскопии воспаление в тонкой кишке (аналогичное болезни Крона) обнаруживали у 42,2% пациентов со спондилоартритом. При этом риск развития ВЗК возрастал при увеличении длительности ревматического заболевания⁹. При выявлении признаков ВЗК у больных спондилоартритом требуется коррекция терапии или изменение ее направления, назначение ГИБП.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2016 г., при выборе терапии следует учитывать наличие внесуставных проявлений. По мнению экспертов, моноклональные антитела к ФНО-альфа эффективны при ВЗК и для профилактики рецидивов увеитов. В отношении этанерцепта получены противоречивые данные. У пациентов с активным ВЗК следует избегать применения ингибиторов ИЛ-17, поскольку секукинумаб не продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо при болезни Крона¹⁰. Кроме того, у части пациентов в клиническом исследова-

нии отмечалось ухудшение течения болезни Крона.

Анализ результатов исследований подтверждает, что воспаление в кишечнике является предиктором ответа на лечение ингибиторами ФНО-альфа. Пациенты с аксиальным спондилоартритом и воспалительными изменениями в биоптатах лучше отвечали на терапию ингибиторами ФНО-альфа, чем пациенты с нормальной гистологической картиной.

В заключение профессор А.М. Лила подчеркнул, что внесуставные проявления вносят огромный вклад в общее бремя спондилоартритов. Наличие воспалительного процесса в кишечнике – важный фактор, определяющий выбор терапии, помимо активности и длительности заболевания. Высокая распространенность нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами позволяет рассматривать отдельные препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа в качестве биологической терапии первой линии.

Возможности предотвращения рентгенологического прогрессирования анкилозирующего спондилита

Профессор, д.м.н., заведующий лабораторией серонегативных спондилоартритов, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Шандор Федорович ЭРДЕС представил аудитории современные подходы к терапии анкилозирующего спондилита. По словам выступающего, лечение таких

больных направлено на контроль симптомов воспаления и предупреждение прогрессирования структурных повреждений.

Показатели рентгенологического прогрессирования (R-прогрессирования) у разных пациентов могут различаться. Минимальный период для оценки R-прогрессирования анкилозирующего спондилита – два года¹¹.



Профессор, д.м.н.
Ш.Ф. Эрдес

⁸ Scarpa R., Manguso F, D'Arienzo A. et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 5. P. 1241–1246.

⁹ Kopylov U., Starr M., Watts C. et al. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthritis: The SpACE capsule study // J. Rheumatol. 2018. Vol. 45. № 4. P. 498–505.

¹⁰ Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 978–991.

¹¹ Baraliakos X., Listing J., von der Recke A., Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients // J. Rheumatol. 2009. Vol. 36. № 5. P. 997–1002.



Из этого следует, что рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование, в котором будет продемонстрирован эффект лекарственного препарата на замедление R-прогрессирования (с длительностью не менее двух лет), не может быть выполнено по этическим причинам. Возникают также сложности с получением прямых доказательств прогрессирования. Кроме того, скорость R-прогрессирования зависит от активности заболевания¹². Так, в этом году опубликована работа, посвященная R-прогрессированию на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа в зависимости от активности анкилозирующего спондилита. Величина R-прогрессирования ассоциировалась с активностью заболевания, а наименьшая вероятность прогрессирования наблюдалась у пациентов с неактивным заболеванием (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) $\leq 1,3$)¹³. ASDAS $\leq 1,3$ признано основной целью лечения в стратегии лечения до достижения цели (Treat to Target – T2T).

К предикторам R-прогрессирования при аксиальных спондилоартритах относятся:

- ✓ повышенный уровень С-реактивного белка;
- ✓ наличие структурных изменений;
- ✓ отек костного мозга;
- ✓ мужской пол;
- ✓ выявление HLA-B27;
- ✓ курение.

Безусловно, современная терапия может влиять на прогрессирование спондилоартрита. Важными условиями для его замедления считаются ранняя диагностика, раннее начало лечения, его непрерывность и длительность. Первые данные, подтвердившие важность

этого, были получены еще в прошлом веке. В 2000-е гг. был проведен ряд исследований, продемонстрировавших эффективность терапии анкилозирующего спондилита с использованием НПВП в отношении R-прогрессирования. За два года наблюдения оно было наименее выражено в группе непрерывного приема НПВП по сравнению с группой приема НПВП по требованию¹⁴. Согласно собственным данным докладчика, прогрессирование рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов за два года при раннем аксиальном спондилоартрите также отмечалось в большей степени у пациентов, получавших НПВП по требованию, в отличие от больных, регулярно принимавших НПВП.

«Что касается оценки R-прогрессирования заболевания на фоне ингибиторов ФНО-альфа, то этой теме также было посвящено много исследований», – отметил выступающий. Так, ингибиторы ФНО-альфа тормозили прогрессирование спондилоартрита. Известно, что препараты данной группы препятствуют развитию воспаления и следовательно костной ткани и, как следствие, предотвращают появление патологических очагов в костной ткани.

Последние исследования показывают, что раннее начало терапии ингибиторами ФНО-альфа коррелировало с более медленной скоростью R-прогрессирования. Отсрочка начала лечения ингибиторами ФНО-альфа более чем на десять лет ассоциировалась с более высокой вероятностью прогрессирования патологии по сравнению с ранним началом терапии. Корреляция с более медленным прогрессированием при

использовании ингибиторов ФНО-альфа отмечена только при длительности наблюдения свыше 3,9 года. Исследователями сделан вывод, что ингибиторы ФНО-альфа замедляют прогрессирование анкилозирующего спондилита, особенно при ранней инициации терапии и длительном их применении¹⁵.

В свою очередь мультивариативный анализ 616 радиографических интервалов у 432 пациентов с анкилозирующим спондилитом подтвердил, что предшествующее лечение препаратами анти-ФНО снижало риск прогрессирования на протяжении последующего двухлетнего периода на 50%¹³.

Таким образом, лечение ингибиторами ФНО-альфа пациентов с анкилозирующим спондилитом имеет клинически значимый эффект в отношении замедления R-прогрессирования, если лечение продолжается не менее двух лет, и этот эффект опосредуется снижением воспалительной активности.

Подводя итог, профессор Ш.Ф. Эрдес отметил, что благодаря результатам исследований выявляется все больше факторов, влияющих на R-прогрессирование анкилозирующего спондилита. Среди них мужской пол, курение, повышенный индекс массы тела, наличие синдесмофитов и использование бисфосфонатов.

На сегодняшний день установлен ряд фактов, свидетельствующих о возможностях замедления прогрессирования анкилозирующего спондилита:

- рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование длительностью не менее двух лет, в котором будет показан эффект лекарств-

¹² Ramiro S., van der Heijde D., van Tubergen A. et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 8. P. 1455–1461.

¹³ Molnar C., Scherer A., Baraliakos X. et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 1. P. 63–69.

¹⁴ Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.

¹⁵ Haroon N., Inman R.D., Learch T.J. et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 10. P. 2645–2654.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

- венного препарата на замедление R-прогрессирования, не может быть выполнено по этическим причинам;
- скорость R-прогрессирования зависит от активности заболевания. Наименьшая вероятность прогрессирования отмечена у пациентов с неактивным заболеванием, что будет являться основной целью лечения в стратегии T2T;
- замедление R-прогрессирования возможно в случае ранней диагностики, раннего начала активной терапии, непрерывного и длительного лечения НПВП, в дальнейшем – анти-ФНО-препаратами;
- радиографические структурные повреждения позвоночника необратимо отражаются на подвижности позвоночника и качестве жизни пациентов;
- устойчивое улучшение подвижности позвоночника отмечено у пациентов, получавших препарат Хумира® в течение пяти лет (продленная фаза исследования ATLAS);
- раннее и длительное лечение ингибиторами ФНО-альфа снижает скорость формирования новой костной ткани в позвоночнике, однако требуются дополнительные доказательства этого факта;
- лечение анти-ФНО-препаратами пациентов с анкилозирующим спондилитом клинически значимо в отношении замедления R-прогрессирования, если лечение продолжается не менее двух лет;
- пациентам с факторами риска прогрессирования требуется как можно раньше назначать анти-ФНО-терапию;
- на данный момент времени четких выводов о замедлении R-прогрессирования на фоне применения ингибиторов ИЛ-17 не может быть сделано. Низкий уровень R-прогрессирования в исследовании MEASURE 1 при применении секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом может быть связан как с эффектом препарата, так и с особенностями популяции пациентов (раннее заболевание, более низкая активность и др.). Для более точных выводов требуются дополнительные исследования¹⁶.

Псориатический артрит как мультидисциплинарная проблема

Как отметила руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, трудно найти более мультидисциплинарную проблему, чем псориатический артрит. Ведение пациентов с этим заболеванием требует пристального внимания дерматологов, ревматологов, врачей общей практики.

Наряду с тяжелым повреждением кожи серьезной проблемой у больных псориатическим артритом становится боль в суставах. Деформация суставов признана причиной серьезных функциональных нарушений и основной причиной инвалидизации.

С целью ранней диагностики псориатического артрита пациенты с псориазом при наличии таких жалоб, как артралгия, пяточная боль, утомляемость, скованность, должны наблюдаться у врача-ревматолога. Это позволит предупредить развитие

деструкций суставов и функциональных нарушений. Так, у больных псориазом без признаков псориатического артрита при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто отмечают энтезопатию, субклинические синовиты: энтезит крыла подвздошной кости и бессимптомный синовит правого тазобедренного сустава. Поэтому широко обсуждается вопрос так называемой предклинической стадии псориатического артрита.

У пациентов с псориазом чаще, чем у здоровых лиц, при проведении МРТ выявляют синовиты, теносиновиты и остейты. У больных псориазом чаще поражаются проксимальные и дистальные межфаланговые суставы. Кроме того, по данным МРТ и компьютерной томографии при псориазе нередко обнаруживают эрозии суставов кистей и костные пролиферации. Раннее начало терапии, до клинической манифестации артрита, может способствовать снижению риска возникновения этого заболевания и приостановить прогрес-



Д.м.н.
Т.В. Коротаева

сирование эрозивных костных образований и других структурных повреждений скелета.

В настоящее время применяется новый подход к лечению псориаза и псориатического артрита. Речь, в частности, идет о ГИБП, в первую очередь ингибиторах ФНО-альфа. При псориатическом артрите ингибиторы ФНО-альфа уменьшают активность воспалительного процесса, задерживают R-прогрессирование и улучшают функциональное состояние больных. Так, к 48-й неделе ингибиторы ФНО-альфа способствовали замед-

¹⁶ Braun J, Baraliakos X, Deodhar A. et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 1070–1077.



Рис. 2. Частота назначения ГИБП при псориатическом артрите

лению рентгенологического прогрессирования в суставах¹⁷. Еще одной важной проблемой является коморбидность. У больных отмечается повышенный риск развития сахарного диа-



К.м.н.
М.М. Хобейш

По словам руководителя Центра генно-инженерной биологической терапии, доцента кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н. Марианны Михайловны ХОБЕЙШ, в соответствии с современной концепцией псориаз представляет собой системное иммуно-

бета 2-го типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, ишемической болезни сердца, болезни Крона, ВЗК, увеита, депрессии и др. Поэтому в основе лечения псориатического артрита должен лежать мультидисциплинарный подход. «Кроме того, необходимо учитывать вероятную коморбидность больного. Одним из важных критериев для выбора терапии является безопасность», – подчеркнула Т.В. Коротаева.

По данным метаанализа, эффективным препаратом для снижения сердечно-сосудистого риска у больных псориатическим артритом и псориазом является метотрексат. Однако ингибиторы ФНО-альфа также снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревма-

тоидном артрите, псориатическом артрите и псориазе¹⁸.

Эффективность ингибиторов ФНО-альфа адалимумаба и инфликсимаба при псориатическом артрите, псориазе, болезни Крона, язвенном колите соответствовала самому высокому уровню доказательности (Ia).

По данным Российского регистра больных псориатическим артритом, наиболее часто в качестве препарата первой линии используют адалимумаб (рис. 2).

Завершая выступление, Т.В. Коротаева отметила, что широкий спектр клинических проявлений псориатического артрита и наличие коморбидности обуславливают необходимость применения индивидуального подхода к лечению таких пациентов.

Системный подход к терапии псориаза

ассоциированное воспалительное заболевание.

Среди целей лечения псориаза не только разрешение кожного поражения, достижение минимальной активности и ремиссии псориатического артрита, предотвращение инвалидизации, но и контроль над коморбидными состояниями, улучшение качества жизни пациентов. В рекомендациях экспертов GRAPPA содержится перечень подходов к терапии основных клинических вариантов псориатического артрита, включая периферические артриты, поражение позвоночника с вовлечением кожи и ногтей, дактилиты и энтезиты. Среди предложенных методов лечения помимо топических препаратов на первом месте стоят базисные противовоспалительные препараты и ГИБП. Ингибиторы ФНО-альфа фигурируют в группе безусловно рекомен-

дованных при бляшечном псориазе и псориазе ногтей.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению псориаза, при среднетяжелом и тяжелом процессе показаны средства системной базисной противовоспалительной терапии (циклоsporин, метотрексат, ацитретин, системная фотохимиотерапия), блокаторы сигнальных путей (апремиласт, тофацитиниб) и ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт, секукинумаб)¹⁹.

Алгоритм лечения псориаза включает различные схемы в зависимости от формы заболевания. При среднетяжелой и тяжелой формах, распространенности кожного поражения свыше 10%, наличии псориатического артрита или эритродермии назначают небиологические системные базисные средства. После оценки эффективности терапии (8–12 недель) решается

¹⁷ Goulabchand R., Mouterde G., Barnetche T. et al. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 2. P. 414–419.

¹⁸ Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 3. P. 480–489.

¹⁹ Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. М., 2015.



Она одна такая*

Новая бесцитратная форма выпуска препарата ХУМИРА® 40 мг/0,4 мл

Теперь меньше боли** при введении!

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ по применению лекарственного препарата Хумира®

Регистрационный номер: ЛП-004593. **МНН:** Адалимумаб. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Фармакологические свойства:** Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО- α) и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными р55 и р75 рецепторами и ФНО- α . **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Взрослые: • Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). В комбинации с метотрексатом препарат Хумира® снижает скорость прогрессирования повреждения суставов (по данным рентгенографического исследования) и улучшает функциональную активность. • Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). • Активный анкилозирующий спондилит. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени): - при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии; - при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба. • Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия, и другие варианты системной терапии при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. • Язвенный колит среднетяжелой и тяжелой степени при неадекватном ответе на традиционную терапию, включая кортикостероиды и/или 6-меркаптопурин или азатиоприн, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита, но при наличии объективных признаков воспаления по повышенному уровню СРБ и/или данным МРТ, при отсутствии адекватного ответа на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или их непереносимости. • Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Дети:** • Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Активный антезито-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** • Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам. • Беременность. • Период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) и пациентов от 6 лет с активным антезито-ассоциированным артритом). • Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. • Совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Подкожно. Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат. Препарат Хумира® вводят подкожно в область бедра или живота. Рекомендуемый режим дозирования для взрослых и детей по каждому показанию приведен в полной инструкции по медицинскому применению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Были проведены исследования препарата Хумира® у пациентов с ревматоидным артритом, полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и спондилоартритом, принимающих препарат как в качестве монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Образование антител было ниже при одновременном назначении препарата Хумира® с метотрексатом в сравнении с монотерапией. Введение препарата Хумира® без метотрексата приводило к повышению образования антител, ускорению клиренса и снижению эффективности адалимумаба. Противопоказано применять препарат Хумира® в комбинации с анакинрой. Противопоказано применять препарат Хумира® в комбинации с абатацептом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Побочные реакции, возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, но $< 1/100$). Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию), нейтропения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; повышение концентрации липидов: головная боль; тошнота, рвота; боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; сыпь (в т.ч. экзема/атопическая); носово-мышечная боль; реакции в месте инъекции (включая зуд); часто: генерализованные инфекции (включая инфекцию, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихию, флегмону, импетиго, неотоизирующий фасциит и опоясывающую лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простую герпес, ретро-вирус герпес и поражения зубов), инфекции половых путей (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевого/мочеполового тракта (включая пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции суставов;

доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и плоско-клеточный рак); тромбоцитопения, лейкоцитоз; реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию); гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальные концентрации натрия, гипонатриемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация; изменения настроения (включая депрессию), беспокойство, бессонница; парестезии (включая гипестезии), мигрень, компрессия корешка нерва; конъюнктивит, нарушения зрения, блефарит, отек глаз; вертиго; тахикардия; гипертония, покраснение кожи, гематомы/инфаркт, астма, одышка; кровотечения ЖКТ; диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Шегрена, ухудшение или впервые выявленный псориаз (в т.ч. ладонно-подошвенный пустулезный псориаз), крапивница, кровотоки (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), онхокозия, гипергидроз, алопеция, зуд; мышечные спазмы (в т.ч. повышенный уровень креатинфосфокиназы в крови); гематурия, почечная недостаточность; боль в грудной клетке, отеки, пирексия; нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинного времени), положительные результаты теста на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концентрации лактатдегидрогеназы. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** **Инфекции.** Пациенты, принимающие антагонисты ФНО, более подвержены развитию серьезных инфекций. Нарушение функции легких может повысить риск развития инфекций. В связи с этим, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет появления инфекций, в том числе туберкулеза, до начала лечения, во время лечения и после окончания лечения препаратом Хумира®. Не следует начинать лечение препаратом Хумира® у пациентов с активной инфекцией, в том числе хронической или локализованной, пока она не будет вылечена. До начала терапии препаратом Хумира® следует провести оценку на наличие активного или неактивного (латентного) туберкулеза у всех пациентов. Также следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение до начала применения препарата Хумира® у пациентов с несколькими или значимыми факторами риска развития туберкулеза, несмотря на отрицательный результат теста на туберкулез, а также у пациентов с прошлым латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых невозможно подтвердить проведение адекватного курса лечения. Носителей ВГВ, нуждающихся в лечении препаратом Хумира®, необходимо тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов активной инфекции ВГВ на протяжении всего периода терапии и в течение нескольких месяцев после ее прекращения. **Аллергические реакции.** В ходе клинических исследований серьезные аллергические реакции, связанные с применением препарата Хумира®, наблюдались редко. В случае возникновения анафилактической реакции или другой серьезной аллергической реакции, введение препарата Хумира® следует немедленно прекратить и начать соответствующую терапию. **Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные нарушения.** В ходе контролируемой части клинических исследований антагонистов ФНО наблюдалось больше случаев злокачественных опухолей, в том числе лимфомы, среди пациентов, получавших антагонист ФНО, в сравнении с пациентами контрольной группы. Однако они случались редко. В пострегистрационный период были отмечены редкие случаи Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у пациентов, получавших лечение адалимумабом. Эта редкая форма Т-клеточной лимфомы имеет очень агрессивное течение заболевания и, как правило, является смертельной. При применении препарата Хумира® наблюдались некоторые случаи возникновения такой Т-клеточной лимфомы печени и селезенки у молодых пациентов при сопутствующем лечении азатиоприном или 6-меркаптопуринном по поводу воспалительного заболевания кишечника. **Гематологические реакции.** Сообщалось о редких случаях панцитопении, в том числе апластической анемии, при применении антагонистов ФНО. Сообщалось о нежелательных явлениях со стороны системы крови, в том числе клинически значимой цитопении (например, тромбоцитопении, лейкопении) при применении препарата Хумира®. **Аутоиммунные процессы.** Лечение препаратом Хумира® может привести к образованию аутоиммунных антител. Пациенты пожилого возраста. Частота серьезных инфекций среди пациентов старше 65 лет, получающих лечение препаратом Хумира®, была выше, чем у пациентов в возрасте до 65 лет: 3,6% по сравнению с 1,4% соответственно. При лечении лиц пожилого возраста, следует уделять особое внимание риску развития инфекции. **Особые указания при серьезных инфекциях, других оппортунистических инфекциях, реактивации гепатита В, неврологических осложнениях, подавлении иммунитета, вакцинации, одновременном применении биологических базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита (БПВП) или антагонистов ФНО, при хирургическом вмешательстве, непродолжительности тонкой кишки** приведены в полной инструкции по медицинскому применению. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для подкожного введения 40 мг/0,4 мл. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЗббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

* ХУМИРА® 40 мг/0,4 мл, бесцитратная форма препарата адалимумаб <<http://gls.rosminzdrav.ru/gls.aspx>>. Доступ от 20.11.2018

**Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению; Nash P. et al. Rheumatol Ther (2016) 3:257–270.

Информация для фармацевтических и медицинских работников

RU-HUM-180129
ноябрь 2018

реклама

abbvie

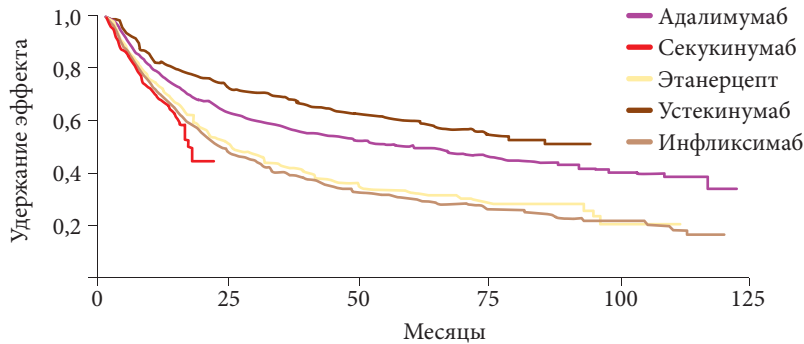


Рис. 3. Удержание терапевтического эффекта на фоне терапии разными ГИБП (по данным регистра DERM BIO)

вопрос о том, оставить пациента на этой терапии, или добавить синтетические таргетные базисные противовоспалительные препараты, или перейти на ГИБП.

Препарат Хумира® (адалимумаб) – широко применяемый ингибитор ФНО-альфа при псориазе и псориатическом артрите. Согласно результатам итальянского обсервационного исследования PSONG, на фоне применения адалимумаба у больных псориазом отмечалось достижение и поддержание в течение восьми лет индекса тяжести поражения псориазом (Psoriasis

Area Severity Index – PASI) на уровне 90 и 100, что означает улучшение на 90% относительно исходной клинической картины²⁰.

Данные реальной клинической практики (регистр пациентов с псориазом DERM BIO) свидетельствуют, что наилучший показатель «выживаемость терапии» у препарата устекинумаб, немного ему уступает адалимумаб. Наихудшая выживаемость оказалась у секукинумаба (рис. 3)²¹.

Согласно данным регистра ESPRIT, в течение восьми лет 45,0–65,5% из всех пациентов и 50,0–64,2% из по-

лучавших адалимумаб как новое назначение достигли по общей оценке врача (Physician's Global Assessment – PGA) результата «чистая кожа» или «почти чистая кожа». Эффективность адалимумаба оставалась стабильной в течение всего указанного периода. По данным регистра BADBIR, к шестому году терапии адалимумабом PASI 90 и PGA 0/1 («чистая кожа» или «почти чистая кожа») удерживали 54 и 67% пациентов соответственно.

В заключение М.М. Хобейш привела несколько клинических примеров, свидетельствующих об эффективности адалимумаба (препарата Хумира®) в лечении псориаза и псориатического артрита. Она подчеркнула, что даже у пациента в тяжелом состоянии, с псориатической эритродермией, активным прогрессирующим псориатическим артритом через две недели терапии адалимумабом отмечалось улучшение. На восьмой неделе терапии адалимумабом – значительное очищение кожных покровов (PASI 80), снижение активности псориатического артрита (по шкале Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 50).

Вместо заключения...

В завершение симпозиума эксперты поделились важными новостями в области иммунологии. В конце 2017 г. в России была зарегистрирована новая бесцитратная форма выпуска препарата Хумира® (раствор для подкожного введения) 40 мг/0,4 мл (адалимумаб)^{22, 23}. Бесцитратная форма выпуска препарата Хумира® защищена патентом²⁴. В отличие от препарата Хумира® 40 мг/0,8 мл новый препарат имеет не только меньший объем, но и усовершенствованный состав. В нем

отсутствуют цитраты, фосфаты и натрия хлорид.

Цитрат натрия применялся для стабилизации активного вещества (адалимумаба). Однако он оказывал раздражающий эффект в месте введения инъекции. Удаление цитратного стабилизатора позволило снизить болевые ощущения при введении препарата. Кроме того, это способствовало уменьшению объема вводимого раствора в два раза, что также снизило дискомфорт при проведении процедуры. В этой связи можно рассчитывать

на улучшение приверженности к лечению пациентов, получающих препарат Хумира®.

Информация о преимуществах бесцитратной формы выпуска Хумира® 40 мг/0,4 мл включена в инструкцию, в том числе данные рандомизированных исследований об уменьшении болевых ощущений на 84% по сравнению с обычной формой^{22, 23}. В Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» указано, что пациент имеет право на «облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами». ☺

²⁰ Potenza M.C., Peris K., Berardesca E. et al. Use of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Italy: results from the PSONG survey // *Dermatol. Ther.* 2018. Vol. 31. № 1.

²¹ Egeberg A., Ottosen M.B., Gniadecki R. et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 2018. Vol. 178. № 2. P. 509–519.

²² Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению.

²³ Nash P., Vanhoof J., Hall S. et al. Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Ther.* 2016. Vol. 3. № 2. P. 257–270.

²⁴ www.findpatent.ru/patent/263/2639386.

Ревматология