



# Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита

В.И. Мазуров, д.м.н., проф., И.Б. Беляева, д.м.н.,  
Е.А. Трофимов, к.м.н., Р.Р. Самигуллина, Е.С. Мельников

Адрес для переписки: Вадим Иванович Мазуров, maz.nwgm@yandex.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 40. С. 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44

*Представлены основные этиологические и патогенетические факторы возникновения ревматоидного артрита, а также основные группы препаратов для его лечения. В частности, рассмотрены вопросы назначения базисных противовоспалительных препаратов и тактика применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при недостаточности эффектов первых. Особое внимание уделено стратегии выбора генно-инженерных биологических и таргетных препаратов с учетом риска развития осложнений на фоне такого лечения. Кроме того, проанализированы основные показатели эффективности проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисная противовоспалительная терапия, генно-инженерная биологическая и таргетная терапия

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется эрозивным симметричным полиартритом, а также поражением разных органов и систем. Это наиболее часто встречающееся иммуновоспалительное заболевание суставов. Так, распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–1,0%, соотношение женщин и мужчин – 3–4:1.

Пик заболеваемости приходится на 40–55 лет.

Почти 50% пациентов становятся инвалидами в первые пять лет от начала

болезни [1]. Кроме того, у таких больных повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний органов дыхания, злокачественных новообразований, инфекций, депрессии и/или тревоги [2].

Этиология РА до конца не установлена. Однако известно, что в основе патогенеза лежат дефекты Т- и В-клеточных иммунных реакций, приводящие к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкинов (ИЛ) 6, 1, 17, 12 и 23) и образованию

ревматоидных факторов (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и др., индуцирующих воспаление, деструкцию суставов, формирование ревматоидного паннуса и поражение многих висцеральных органов [3–7].

Для верификации диагноза используются классификационные критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) 2010 г. (табл. 1) [8]. Диагноз считается достоверным при шести баллах и более.

Согласно рекомендациям экспертов EULAR [9–11], пациентам с установленным РА следует незамедлительно назначать базисные противовоспалительные препараты (БПВП). К таковым относятся метотрексат, лефлуномид и др. Метотрексат признан золотым стандартом терапии. В отсутствие противопоказаний он является препаратом первой линии [12, 13].

Однако на фоне применения БПВП более чем у половины пациентов не удается удерживать контроль над заболеванием и развитием жизненно угрожающих осложнений. Это стало основанием для вклю-



чения в комплексную терапию РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов [14].

Необходимо отметить, что ГИБП наряду с БПВП стали основой новой концепции EULAR – «лечение до достижения цели» («treat to target»). Применение данных препаратов позволило достичь не только ремиссии или значимого снижения активности РА, но и длительного безрецидивного течения. Показанием к назначению ГИБП является сохранение средней и высокой активности иммуновоспалительного процесса в течение шести месяцев, несмотря на использование БПВП [10, 11].

В настоящее время в зависимости от механизма действия выделяют несколько групп моноклональных антител (мАТ) [15]:

- ✓ ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб);
- ✓ ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб);
- ✓ анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб);
- ✓ блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт).

Важно подчеркнуть, что последние годы быстро развивается производство биосимиляров, имеющих структурное сходство с оригинальными ГИБП.

Таблица 1. Классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR

Критерий	Количество баллов
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании):	
■ 1 крупный сустав	0
■ 2–10 крупных суставов	1
■ 1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
■ 4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
■ > 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (требуется как минимум один тест):	
■ отрицательные	0
■ слабо позитивные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в три раза)	2
■ высоко позитивные для РФ или АЦЦП (более чем в три раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (требуется как минимум один тест):	
■ нормальные значения СОЭ и СРБ	0
■ повышенные значения СОЭ или СРБ	1
Д. Длительность синовита:	
■ < 6 недель	0
■ ≥ 6 недель	1

Однако, прежде чем данные препараты будут выведены на фармацевтический рынок, их эффективность и безопасность должны быть оценены в многоцентровых контролируемых клинических исследованиях.

Новым препаратом в таргетной терапии РА стал тофацитиниб – блокатор сигнальных путей цитокинов через систему янус-киназ [16].

### Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Как было отмечено ранее, важную роль в патогенезе РА играет ФНО-альфа – плейотропный цитокин,

обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [17]. Ингибиторы ФНО-альфа подразделяются на три группы:

- ✓ моноклональные АТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб);
- ✓ пегилированный Fab'–фрагмент мАТ (цертолизумаба пэгол);
- ✓ модифицированный ФНО-рецептор (этанерцепт).

Их характеристика представлена в табл. 2 [14].

Среди ГИБП ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами первой линии у пациентов с РА. В подавляющем большинстве случаев

Таблица 2. Характеристика ингибиторов ФНО-альфа

Препарат	Торговые наименования	Механизм действия	Доза	Схема применения
Инфликсимаб	Ремикейд® Фламмегис®	Химерное моноклональное антитело к ФНО-альфа	Флакон с лиофилизатом для приготовления раствора, 100 мг (3 мг/кг)	Внутривенное введение на нулевой, второй и шестой неделях, затем каждые восемь недель
Адалимумаб	Хумира®	Человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа	Предзаполненный шприц, 40 мг	Подкожное введение один раз в две недели
Этанерцепт	Энбрел®	Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом IgG1 человека	Предзаполненный шприц, по 25 и 50 мг, также в форме автоинжектора (Майклик)	Подкожное введение один раз в неделю (50 мг) или два раза в неделю (25 мг)
Голимумаб	Симпони®	Человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа	Шприц-автоинжектор, 50 мг	Подкожное введение один раз в месяц
Цертолизумаба пэгол	Симзия®	Гуманизированное моноклональное антитело к ФНО-альфа	Предзаполненный шприц, 200 мг	Подкожное введение на нулевой, второй и четвертой неделях по 400 мг, затем один раз в две недели (200 мг) или один раз в четыре недели (400 мг)

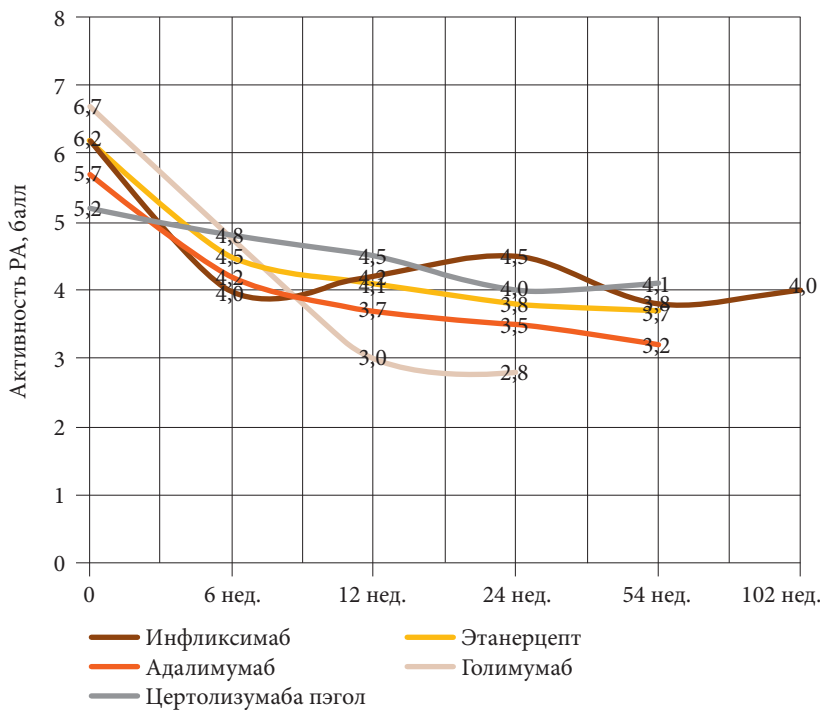


Рис. 1. Динамика активности РА по DAS 28-CRP у пациентов, получавших инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и голимумаб в течение 102 недель



Примечание. А – рентгенограмма кисти – умеренный периартикулярный остеопороз, Б – магнитно-резонансная томография в режиме T1 с контрастным усилением – выраженное накопление контрастного вещества разрастаниями синови и участками костного мозга, В – магнитно-резонансная томография в режиме T1 с контрастным усилением через 12 месяцев терапии метотрексатом и инфликсимабом – выраженное уменьшение активности пролиферативных изменений, мелкие сформированные эрозии в зонах прикрепления связок, умеренный теносиновит сухожилия разгибателя carpi ulnaris.

Рис. 2. Пациентка А. 46 лет до и после лечения

они назначаются в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего, реже – в виде монотерапии при наличии противопоказаний к метотрексату [14, 18–20]. В данном случае речь идет о таких препаратах, как адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол. Эффективность лечения, как правило, оценивается в течение

12 недель. Эффект терапии доказан результатами многих клинических исследований, в том числе данными собственного регистра больных РА. Адалимумаб – болезнь-модифицирующий препарат. К его преимуществам следует отнести быстрое развитие (в среднем на четвертый-пятый день) и длительное сохранение (шесть ме-

сяцев и более) эффекта у большинства больных, хороший профиль безопасности и удобство введения [21]. Основным показанием к назначению адалимумаба при РА является предшествующая неэффективность или непереносимость БПВП, в частности метотрексата. Установлено, что эффективность адалимумаба значительно выше при небольшой длительности и исходно более высоких показателях активности заболевания (Disease Assessment Score 28 – C-reactive protein – DAS 28-CRP). При этом скорость развития и выраженность эффекта не зависят от возраста пациентов, рентгенологической стадии РА и серопозитивности. Согласно результатам исследования PREMIER, комбинированное применение адалимумаба и метотрексата превосходило монотерапию адалимумабом по ACR, DAS 28.

Прямых сравнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности ингибиторов ФНО-альфа не проводилось. Данные метаанализов позволяют сделать вывод о сопоставимой их эффективности при добавлении к метотрексату – достижение ответа по ACR 20 и 50 [15]. Этот вывод подтверждается результатами собственных исследований эффективности и безопасности инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта, цертолизумаба пэгола, голимумаба при лечении больных РА в течение 102 недель (рис. 1). При рентгенологическом контроле установлено, что у 42% пациентов, получавших комбинированное лечение метотрексатом и ингибиторами ФНО-альфа, снизился темп эрозивного процесса. В отдельных случаях также отмечалось уменьшение размеров и числа эрозий (рис. 2). Для ингибиторов ФНО-альфа характерными нежелательными побочными реакциями являются повышение восприимчивости



к инфекциям, включая реактивацию туберкулеза, гистоплазмоза и гепатита В, а также развитие демиелинизирующих заболеваний, волчаночноподобного синдрома, злокачественных новообразований, тромбоэмболии и реакций гиперчувствительности [18]. Следует подчеркнуть, что на фоне такой терапии латентный туберкулез нередко протекает атипично (милиарный туберкулез, внелегочные проявления). В связи с этим у пациентов с РА как в начале, так и в ходе терапии ГИБП требуется проведение скрининга – квантиферонового теста, диаскин-теста, теста T-Spot, компьютерной томографии органов грудной клетки. Лечение ингибиторами ФНО-альфа у носителей вируса гепатита С и В должно проводиться с осторожностью и под контролем лабораторных показателей из-за риска обострения заболеваний.

При лечении генно-инженерными биологическими препаратами нередко формируются нейтрализующие антитела, что приводит к снижению эффективности такового. Чаше образуются антитела к ингибиторам ФНО, содержащим как человеческий, так и мышинный белок. Это существенно повышает их иммуногенность. Частота выявления нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО колеблется от 7 до 53% в зависимости от принимаемой дозы [22, 23]. Согласно данным нашего регистра, у четырех пациентов, получающих в комбинации с ингибиторами ФНО метотрексат, через шесть месяцев лечения помимо снижения эффективности проводимой терапии выявляются нейтрализующие антитела в титре  $125,8 \pm 10,7$ . В то же время анализ литературы свидетельствует, что при лечении РА этанерцептом или адалимумабом нейтрализующие антитела обнаруживаются реже – в 5–17% случаев. Установлено, что в случае прерывания лечения ГИБП образование антител может увеличиться в два-три раза [20].

### Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов

Абатацепт, представляющий собой гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена СТ4 человека, связанного с модифицированным Fc (СН2- и СН3-областями) фрагментом иммуноглобулина (Ig) G1, обладает меньшей иммуногенностью, чем ингибиторы ФНО-альфа [24]. Препарат подавляет активацию Т-лимфоцитов и, следовательно, уменьшает пролиферацию, а также продукцию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и интерферона гамма). Абатацепт используется для лечения РА как в сочетании с метотрексатом или другими базисными средствами, так и в виде монотерапии. Согласно проведенным международным многоцентровым исследованиям, в частности ATTAIN и ATTEST, по эффективности и безопасности абатацепт сопоставим с ингибиторами ФНО-альфа. При РА его можно использовать как в качестве препарата первой линии, так и в качестве препарата второй линии при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа [24]. Кроме того, согласно данным рандомизированных клинических исследований, абатацепт не

увеличивает риск туберкулеза и злокачественных новообразований.

В нашей когорте абатацепт получают 36 больных РА, 30 из которых принимают его в сочетании с метотрексатом, шесть – в виде монотерапии из-за непереносимости БПВП. К 24-й неделе лечения у пациентов достигнута низкая активность заболевания, снизились лабораторные показатели – РФ, АЦЦП, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ). Отмечалось также улучшение качества жизни, согласно значениям опросника оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI). Положительная динамика сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения. В данной группе пациентов серьезных нежелательных явлений не отмечено (рис. 3 и 4).

### Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6

Достаточно широко в терапии РА используют моноклональные антитела к ИЛ-6, которые обладают целым спектром провоспалительных эффектов. К препаратам этой группы относится тоцилизумаб.

Тоцилизумаб – гуманизированное mAT (IgG1), действие кото-

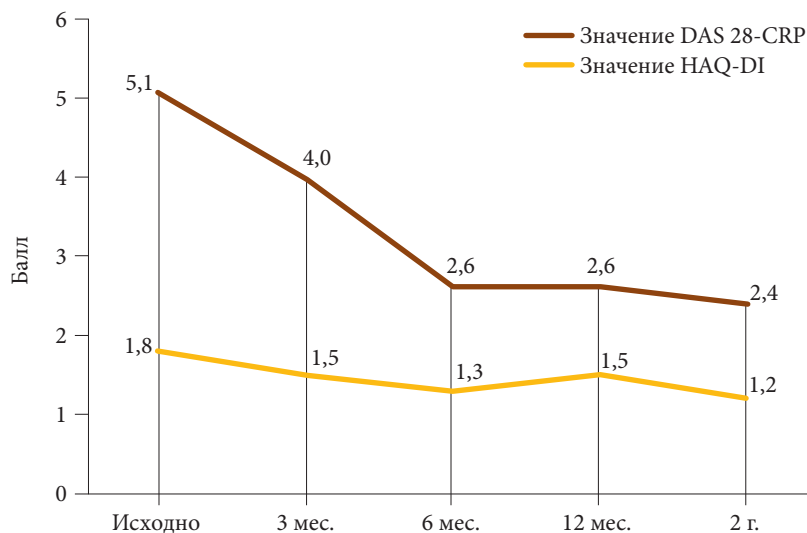


Рис. 3. Динамика активности РА по DAS 28-CRP и качества жизни по HAQ-DI на фоне лечения абатацептом в течение двух лет

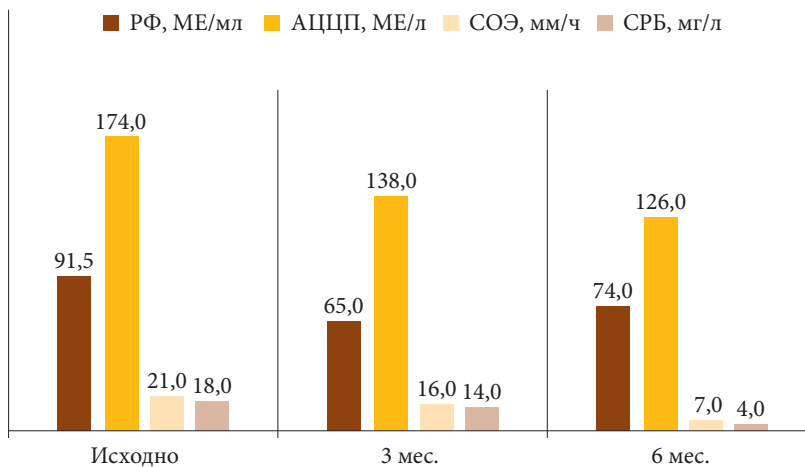


Рис. 4. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии абатацептом в течение 24 недель наблюдения

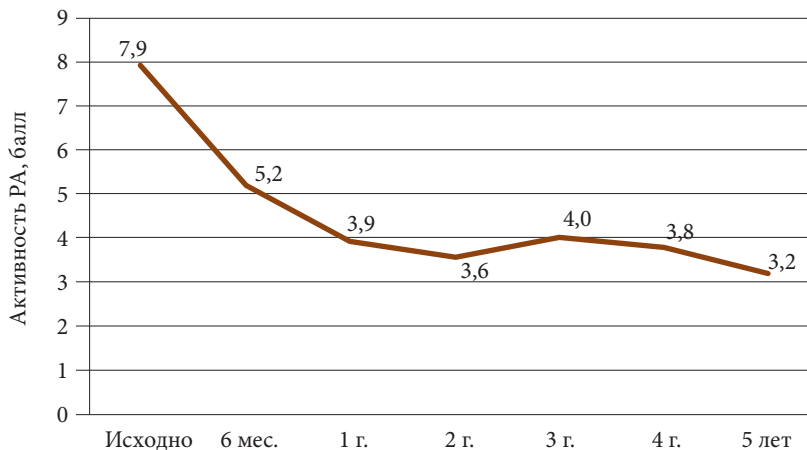


Рис. 5. Динамика активности РА по DAS 28-CRP на фоне терапии тоцилизумабом

рого направлено на мембранные и растворимые рецепторы ИЛ-6 [25].

Тоцилизумаб является препаратом выбора у пациентов с выраженным полиартикулярным поражением и значимыми системными проявлениями РА [26, 27]. Однако при назначении такого лечения необходим тщательный мониторинг липидограмм [25].

При РА ингибиторы рецепторов ИЛ-6 применяются внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг в течение как минимум одного часа один раз в четыре недели.

При анализе данных собственного регистра больных РА отмечено, что у получавших тоцилизу-

маб в течение 24 недель значительно снизилась активность РА по DAS 28-CRP. Достигнутый на фоне лечения эффект сохранялся на протяжении пяти лет наблюдения (рис. 5).

### Анти-В-клеточные препараты

Среди разнообразных нарушений иммунорегуляции, лежащих в основе развития РА, особое место занимает В-клеточное звено иммунитета, участвующее в синтезе широкого спектра органонеспецифических аутоантител. Указанный процесс в тканях суставов, который и приводит к деструкции суставов [26].

Ритуксимаб относится к препаратам, ингибирующим CD20 В-лимфоциты. Согласно результатам метаанализов, он обладает высокой эффективностью при серопозитивном по РФ и АЦЦП ревматоидном артрите [27], а также при системных проявлениях РА (васкулите, синдроме Шегрена и др.). Получены также данные о том, что достигнутый положительный эффект на фоне продолжающегося лечения РА с применением ритуксимаба сохраняется в течение семи лет (более десяти инфузий) [28].

В нашем регистре больных РА ритуксимаб получают 464. В 21% случаев он назначался в качестве препарата первой линии, в 79% – в качестве препарата следующей линии из-за неэффективности или непереносимости других групп ГИБП. Через 24 недели после первого курса лечения в обеих группах пациентов зафиксировано значимое снижение активности РА и улучшение качества жизни. Тем не менее следует отметить, что клинический эффект на фоне ритуксимаба развивается медленнее, чем на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа и рецепторов ИЛ-6, – через 8–16 недель после внутривенного введения [29]. В 0,6% случаев он продемонстрировал первичную неэффективность, в 2,5% – наблюдалось снижение эффективности лечения после трех-четырех циклов введения. Инфузионные реакции отмечались лишь в 2,7% случаев (рис. 6).

Для профилактики инфузионных реакций перед введением ритуксимаба рекомендуется проводить премедикацию антигистаминными препаратами в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, парацетамол и дифенгидрамин) или глюкокортикостероидами (250 мг метилпреднизолона внутривенно). Следует отметить, что выбор ритуксимаба сопряжен с низким риском реактивации туберкулеза. Однако



частота респираторных инфекций сопоставима с таковой на фоне применения других групп ГИБП. К факторам риска развития инфекционных осложнений при лечении ритуксимабом относятся хронические заболевания легких и снижение уровня IgG в крови.

С осторожностью ритуксимаб следует применять у носителей вируса гепатита В. Наиболее тяжелым, но крайне редким осложнением такой терапии является мультифокальная лейкоэнцефалопатия [28].

Ритуксимаб при РА назначается внутривенно капельно, 1000 мг, в первый и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии – 400 мг/ч.

### Блокаторы сигнальных путей клеток-мишеней через систему янус-киназ

Новыми препаратами таргетной терапии РА стали тофацитиниб и барицитиниб, блокирующие сигнальные пути клеток-мишеней через систему янус-киназ [29]. Данные препараты показаны для лечения пациентов с умеренным или тяжелым РА с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов, а также при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа.

Тофацитиниб назначается в дозе 5 мг два раза в сутки, барицитиниб – в дозе 4 мг один раз в сутки. Они могут быть использованы как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии с метотрексатом или другими БПВП.

Высокая эффективность тофацитиниба у разных категорий больных РА была продемонстрирована в рамках контролируемых исследований, в том числе в продленных их фазах [30]. Подтверждением его эффективности при РА являются результаты исследования РЕМАРКА [10]. В таблице 3 представлена динамика показателей активности РА и функционального ин-

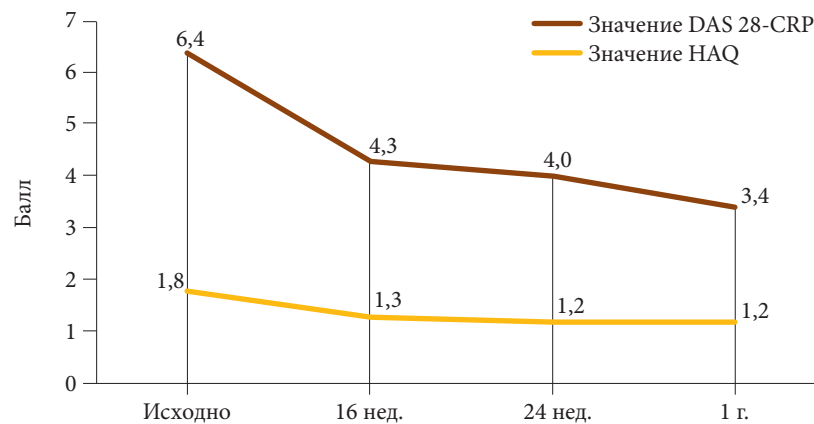


Рис. 6. Динамика активности РА по DAS 28-CRP и качества жизни по HAQ на фоне терапии ритуксимабом в течение 12 месяцев наблюдения

Таблица 3. Динамика основных показателей активности РА и функционального статуса на фоне лечения тофацитинибом

Критерий	Исходно	12 недель	54 недели	114 недель
HAQ, балл	1,645 ± 0,478	1,32 ± 0,78	1,15 ± 0,56*	0,92 ± 0,53*
СРБ, мг/л	31,51 ± 23,10	25,10 ± 11,10	19,50 ± 13,40*	7,20 ± 9,02*
DAS 28-CRP, балл	6,14 ± 1,00	4,40 ± 1,02	3,70 ± 1,00*	3,37 ± 1,29*
SDAI	35,03 ± 9,50	25,30 ± 6,50	14,90 ± 8,80*	11,87 ± 7,34*
CDAI	31,39 ± 11,18	26,90 ± 10,60	13,490 ± 9,034*	10,19 ± 6,92*

\*p < 0,01 для различий с исходным параметром.

Примечание. SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни, CDAI (Crohn's Disease Activity Index) – индекс активности болезни Крона.

декса HAQ на фоне лечения тофацитинибом [30]. Достоверное снижение этих параметров отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения. При этом у 49% пациентов удалось достичь низкой активности заболевания. Применение тофацитиниба во второй и третьей линии фармакотерапии в комбинации со стандартными БПВП позволяет достоверно улучшить результаты лечения РА, резистентного к БПВП, а также к различным ГИБП [29].

### Нежелательные реакции терапии

Наиболее полные данные о нежелательных явлениях, развивающихся на фоне применения ГИБП, представлены в Консенсусе по биологической терапии EULAR [14]. К самым частым относят инфекции. Это также подтверждают данные наших наблюдений (табл. 4). Сведения о риске развития зло-

качественных новообразований у больных РА, получавших ГИБП, противоречивы. В то же время большинство авторов отмечают, что в этой популяции риск развития лимфопролиферативных заболеваний достаточно высок [3].

### Применение во время беременности

Последнее десятилетие ГИБП используют для лечения больных ревматическими заболеваниями с возрастающей частотой, что повышает важность оценки их безопасности для плода. Несмотря на широту применения, данных о безопасности ГИБП при беременности и лактации недостаточно.

Большинство ГИБП являются моноклональными антителами IgG1, состоят из Fab- и Fc-фрагментов IgG и активно проникают через плаценту посредством Fc-рецепторов трофобласта.



Таблица 4. Нежелательные реакции, выявленные при наблюдении за больными, получавшими ГИБТ в центре ГИБТ СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Нежелательное явление	Инфликсимаб	Адалimumаб	Этанерцепт	Цертолизумаба пэгол	Ритуксимаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
Вирусные инфекции (ОРВИ)	20	2	3	9	12	7	2
Пневмония	1	1	0	0	3	0	0
Туберкулез	5	1	0	1	0	0	0
Инфекции мочевых путей	12	2	1	5	17	5	2
Герпес	2	1	1	5	8	2	2
Кандидоз	3	0	0	0	4	0	0
Карцинома щитовидной железы	2	0	0	0	0	0	1
Карцинома сигмовидной кишки	1	0	0	2	0	0	0
Карцинома предстательной железы	2	0	0	0	0	0	0
Опухоль молочной железы	1	0	0	0	0	1	0

Таблица 5. Исходы беременностей у пациенток с РА на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа

Препарат	Возраст больной, лет	Осложненный акушерско-гинекологический анамнез	Прекращение применения ГИБП, неделя гестации	Активность РА на момент отмены ГИБП по DAS 28-CRP, балл	Живорождение	Значение шкалы Апгар, балл	Кесарево сечение	Обострение РА после родоразрешения	Значимые врожденные дефекты у живорожденных
Цертолизумаба пэгол	28	Нет	24	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	34	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	33	Да	16	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	29	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	35	Да	14	3,15	Да	7/8	Да	Да	Да
	39	Да	10	2,8	Да	7/8	Да	Да	Нет
Этанерцепт	36	Да	8	< 2,6	Да	8/9	Нет	Да	Нет
	33	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	27	Нет	17	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	28	Да	12	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
Голimumаб	30	Да	27	3,1	Да	7/8	Да	Да	Да
	30	Да	14	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	33	Да	12	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
Инфликсимаб	36	Да	8	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
Адалimumаб	34	Да	12	5,9	Нет	-	-	Да	-
	34	Да	13	6,1	Нет	-	-	Да	-
	26	Нет	15	< 2,6	Да	8/9	Нет	Нет	Нет
	35	Нет	21	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет
	32	Да	16	< 2,6	Да	8/9	Да	Нет	Нет



Во всех исследованиях на животных воздействие IgG на плод было оценено как очень низкое в течение органогенеза, то есть на ранних сроках беременности. Плацентарная передача начинается со второго триместра гестации и нарастает до родов, когда материнские и плодные сывороточные уровни препарата становятся эквивалентными или даже повышенными в сыворотке пуповинной крови [31, 32].

С 2011 г. сотрудниками СЗГМУ им. И.И. Мечникова проводится проспективное когортное наблюдение за пациентками с РА, получавшими ГИБП в период гестации (табл. 5). Все перечисленные беременности на фоне генно-инженерной биологической терапии являлись исходами «аварийной контрацепции».

Анализ материнских и младенческих исходов гестации позволяет сделать вывод, что ингибиторы ФНО-альфа являются препаратами низкого риска у беременных. Решение о терапии в период беременности, особенно во второй ее половине, должно основываться на оценке риска для ребенка и ожидаемого контроля активности заболевания у матери.

Для того чтобы обеспечить низкий уровень препарата или его отсутствие в пуповинной крови новорожденного, ингибиторы ФНО-альфа должны быть отменены при установлении факта беременности или, если это оправданно течением заболевания у матери, во втором триместре беременности.

Пациентки с активным РА имеют повышенный риск осложненного течения и неблагоприятного исхода беременности, в частности невынашивания, преждевременных родов, низкого веса новорожденного, осложнений в перинатальном или послеродовом периоде.

Беременность у больных РА должна быть планируемой, так как течение основного заболевания, а также исходы беременности в полной мере определяются активностью болезни и проводимой терапией. Вопросы планирования беременности должны обсуждаться с каждой пациенткой фертильного возраста.

### Заключение

Применение ГИБП и ингибиторов янус-киназа позволяет существенно повысить эффективность терапии РА. Все ингибиторы ФНО-альфа, а также абатацепт, ритуксимаб, тоци-

лизумаб и ингибиторы янус-киназы имеют достаточно высокую эффективность при РА, резистентном к метотрексату и другим БПВП (уровень доказательности А).

Перевод больных РА с ингибиторов ФНО-альфа на ритуксимаб, тоцилизумаб или абатацепт в случае непереносимости или наличия побочных эффектов сопровождается повышением эффективности проводимой терапии (уровень доказательности А).

ГИБП в сочетании с метотрексатом более эффективны, чем монотерапия ГИБП (уровень доказательности А).

Рациональное применение ГИБП и таргетных препаратов в комплексном лечении РА позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов. ☀

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и ее написании. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

### Литература

1. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. М.: Е-noto, 2017.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
3. Мазуров В.И., Лула А.М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2005. С. 87–140.
4. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит. Современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2018.
5. Scott D., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9746. P. 1094–1108.
6. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 23. P. 2205–2219.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Redlich K. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insights from old clinical data? // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8. № 4. P. 235–243.
8. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 9. P. 2569–2581.
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 1. С. 8–26.
10. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.
11. 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.
12. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis





- for clinical trials // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 3. P. 573–586.
13. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 52. Приложение 1. С. 1–24.
  14. Furst D.E., Keystone E.C., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011 // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. Suppl. 2. P. i2–i45.
  15. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 117. № 2. P. 244–279.
  16. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C. et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial // *Lancet.* 2013. Vol. 381. № 9865. P. 451–460.
  17. Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. Vol. 10. № 3. P. 308–315.
  18. Насонов Е.Л. Место голимумаба в лечении ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 52. Приложение 3. С. 2–10.
  19. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэгол // Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 51. № 1. С. 40–49.
  20. Насонов Е.Л. Этанерцепт: итоги и перспективы применения при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 51. Приложение 4. С. 2–21.
  21. Салихов И.Г., Мясоутова Л.И., Лапшина С.А. и др. Эффективность и переносимость адалимумаба (Хумира) у пациентов с активным ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2010. Т. 4. № 4. С. 44–50.
  22. Atzeni F., Talotta R., Salaffi F. et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy // *Autoimmun. Rev.* 2013. Vol. 12. № 7. P. 703–708.
  23. Vincent F.B., Morand E.F., Murphy K. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 2. P. 165–178.
  24. Насонов Е.Л., Каратеев Д.И. Применение блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2010. № 4. Приложение 2. С. 9–26.
  25. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. 2011. № 6. С. 46–56.
  26. Smolen J.S., Schoels M.M., Nishimoto N. et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72. № 4. P. 482–492.
  27. Жугрова Е.С., Мазуров В.И., Рассохин В.В., Завьялкина Е.В. Применение инфликсимаба (Ремикейда) у больных ревматоидным артритом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2007. № 3. С. 50–55.
  28. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. С. 55–93.
  29. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1М.
  30. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдук И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 2. С. 152–156.
  31. Malek A., Sager R., Zakher A., Schneider H. Transport of immunoglobulin G and its subclasses across the in vitro perfused human placenta // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 173. № 3. Pt. 1. P. 760–767.
  32. Suzuki T., Ishii-Watabe A., Tada M. et al. Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. № 4. P. 1968–1976.

### Place of Genetically Engineered Biological and Targeted Drugs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof., I.B. Belyayeva, MD, PhD, Ye.A. Trofimov, PhD, R.R. Samigullina, Ye.S. Melnikov  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Vadim I. Mazurov, maz.nwgm@yandex.ru

*This review highlights the main etiological and pathogenetic factors that lead to rheumatoid arthritis. We discuss the main groups of drugs for the treatment of rheumatoid arthritis, questions of the prescription of basic anti-inflammatory medicines and the usage strategy of genetically engineered biological and targeted therapy in case of insufficient effect from the basic anti-inflammatory medicines. We highlight the strategies of choosing genetically engineered biological and targeted therapy according to the possible complications from this type of treatment. We conduct a detailed analysis of the main indicators which allow to assess the effectiveness of the therapy.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory medicines, genetically engineered biological and targeted therapy



# 5 МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ + АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ (ФАКТ PLUS 2020)

19–21 марта 2020 г., Москва



[www.anticoagulants.ru](http://www.anticoagulants.ru)