



Таргетная терапия в ревматологической и дерматологической практике



В Сочи 9–10 апреля 2016 г. прошел II национальный саммит по ревматологии и дерматологии «Вопросы терапии в ревматологии и смежных специальностях: что, где, когда?». Насыщенная научная программа и выступления ведущих отечественных и зарубежных экспертов привлекли к участию в мероприятии большое количество специалистов. Особый интерес вызвала лекция профессора Нетања DAMJANOV (Институт ревматологии, Белградский университет, Белград, Сербия) «Возможные причины неэффективности терапии ревматических заболеваний. Рекомендации по коррекции терапии». В ходе панельной дискуссии, проведенной заместителем директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессором Дмитрием Евгеньевичем КАРАТЕЕВЫМ, присутствовавшие на лекции смогли обозначить свою позицию в отношении причин неэффективности лечения, выбора таргетной терапии и наиболее оптимальных подходов к ведению больных после достижения ремиссии.

Целью панельной дискуссии стал анализ клинического опыта участников в отношении причин неэффективности терапии воспалительных ревматических и дерматологических заболеваний и способов ее коррекции, а также обсуждение возможностей поддержания ремиссии после отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Совпадает ли позиция участников с позицией, высказанной профессором N. Damjanov?

Профессор Д.Е. Каратеев предложил аудитории ответить на несколько вопросов с помощью интерактивного голосования.

Ответ на первый вопрос – «Что более важно – уровень концентрации препарата в сыворотке крови или наличие нейтрализующих антител?» – более 80% участников дискуссии совпал с мнением профессора N. Damjanov: для клинициста важнее уровень концентрации препарата в крови (которая зависит от целого ряда факторов), чем наличие нейтрализующих антител.

Однако, как заметил профессор кафедры ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н. Евгений Валерьевич ЖИЛЯЕВ, этот вопрос требует дальнейшего

изучения. Точку зрения дерматологов высказала доцент кафедры дерматовенерологии, руководитель Центра антицитокиновой терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, к.м.н. Марианна Михайловна ХОБЕЙШ. По ее словам, к определению концентрации и наличию антител следует прибегать при появлении клинических признаков вторичной неэффективности терапии.

В свою очередь ведущий научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний Научно-



II национальный саммит по ревматологии и дерматологии

исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА констатировала, что есть целый ряд исследований, результаты которых демонстрируют прямую корреляцию между концентрацией препарата и ответом на терапию при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и даже псориатический артрит. Поэтому определение уровня концентрации препарата в сыворотке крови имеет значение не только для определения причины потери эффекта, но и для принятия решения о смене режима терапии.

Завершая обсуждение, профессор Д.Е. Каратеев отметил, что среди ревматологов всего мира нет единого мнения по данному вопросу. Одна группа, явно меньшая, считает, что необходимо мониторировать уровень препарата и уровень антител в крови. Другая, большая, считает, что измерение антител и концентрации ГИБП всем пациентам – необязательное и, возможно, даже избыточное мероприятие. Придерживаясь стратегии «лечение до достижения цели» (treat to target) и регулярно мониторируя состояние пациента, можно своевременно зафиксировать снижение/потерю эффекта и при необходимости заменить один препарат на другой. В продолжение темы профессор Д.Е. Каратеев предложил участникам дискуссии ответить на вопрос: каким пациентам следует определять концентрацию препаратов и наличие антител? Было предложено три варианта ответа: «всем», «никому», «пациентам с потерей ответа на генно-инженерный биологический препарат». Согласно результатам голосования, 74% участников выбрали третий вариант и только 2% высказались за необходимость измерять концентрацию препаратов и наличие антител у всех пациентов.

По мнению профессора Д.Е. Каратеева, если у больного рев-

матоидным артритом на фоне применения ГИБП наблюдается снижение терапевтического эффекта, следует один биологический препарат заменить на другой. Можно, например, пациента перевести с одного ингибитора фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) на другой препарат этого же класса, однако в большинстве случаев эффективнее использовать препарат с иным механизмом действия.

Свое видение ситуации представила М.М. Хобейш. Она пояснила, что не всегда снижение клинического эффекта биологической терапии связано с иммуногенностью. «В нашем центре есть больные, у которых на каком-то этапе наблюдается снижение клинического эффекта, например, на терапии инфликсимабом. Иногда мы модифицируем режим назначения этого препарата и повышаем дозу метотрексата. Зачастую через три-четыре месяца такой терапии у пациентов с псориатическим артритом удается вернуться к нормальному режиму. Значит, причина не в антителах. «Кроме того, доказано, что повышение дозы метотрексата снижает синтез антител к препарату¹, – уточнила выступающая. – Причиной тому могут быть фокальная инфекция, психоэмоциональный фактор. Быстро уходить от препарата, применение которого было успешным, не стоит». Переходить к другому препарату стоит тогда, когда модификация лечения не способствовала достижению клинического эффекта.

«Какой препарат из ингибиторов ФНО-альфа вы чаще всего назначаете в клинической практике: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол или этанерцепт?» – таким был третий вопрос, адресованный участникам панельной дискуссии.

Результаты голосования продемонстрировали, что пальма первенства принадлежит адалимумабу – 56,5% ответивших. В два раза реже в клинической прак-

тике используется инфликсимаб, за него проголосовали 28,3%, еще реже – этанерцепт – 13% голосов.

«Адалимумаб заслуженно занимает первое место в клинической практике. С одной стороны, препарат имеет очень широкий спектр показаний к применению, с другой – обладает высокой эффективностью», – отметил Д.Е. Каратеев.

Затем участников дискуссии попросили ответить на следующий вопрос: «Исходя из вашей клинической практики для какого препарата среди вышеперечисленных характерно наиболее длительное сохранение клинического ответа?» По результатам голосования, адалимумаб, которому было отдано 39,5% голосов, вновь занял лидирующую позицию, на втором месте оказался этанерцепт – 30,2%, на третьем – инфликсимаб – 14% голосов. Последние два места заняли голимумаб (9%) и цертолизумаба пэгол (7%).

По мнению профессора кафедры кожных болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Николая Георгиевича КОЧЕРГИНА, ответ на ряд вопросов может вызвать затруднения, поскольку вопросы в большей степени ориентированы на ревматологов. По его словам, способность инфликсимаба сохранять клинический ответ в течение длительного времени после первого введения была подтверждена его собственной клинической практикой, в частности у пациентов с тяжелой формой псориаза. В то же время количество пациентов, получавших ГИБП, в рамках личного опыта было относительно невелико, что не дает возможности для полноценного анализа и сравнения препаратов.

«Бесспорно, в практике большинства участников дискуссии имели место случаи, когда применение ингибитора ФНО-альфа способствовало длительной ремиссии. Разработка терапевтических подходов к ведению достигших устойчивой ремиссии пациентов –

Ревматология

¹ Burmester G.R., Kivitz A.J., Kupper H. et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 6. P. 1037–1044.



II национальный саммит по ревматологии и дерматологии

один из наиболее актуальных вопросов современной ревматологии», – отметил профессор Д.Е. Каратеев. Результаты исследований свидетельствуют о существенных преимуществах стратегии «лечение до достижения цели» по сравнению с обычной практикой в отношении частоты достижения и длительности клинической ремиссии. Роль планомерного контроля над активностью заболевания подтверждена данными программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное лечение)². Для поддержания длительной ремиссии и достижения полного контроля заболевания существует следующая парадигма оптимизации лечения ревматоидного артрита: использование метотрексата и назначение при необходимости ГИБП. Только тогда, когда цель терапии будет достигнута, можно рассматривать возможность отмены биологической терапии. Накопленный к настоящему времени обширный клинический материал свидетельствует о высокой эффективности ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта) в отношении

достижения клинической ремиссии ревматоидного артрита при их адекватном и своевременном назначении³. Данные исследований демонстрируют, например, что комбинация метотрексата с адалимумабом способствует поддержанию ремиссии в течение 10 лет у пациентов с ранним и длительно текущим ревматоидным артритом^{4,5}.

Можно ли рассчитывать на сохранение ремиссии после отмены ГИБП? Результаты ряда исследований применения ГИБП при раннем ревматоидном артрите (BeSt⁶, IDEA⁷, OPTIMA⁸, HIT HARD⁹, PRIZE¹⁰, EMPIRE¹¹) показали, что отмена ГИБП без утраты ремиссии возможна у значительной части больных. В то же время при развернутой стадии ревматоидного артрита (исследования ADMIRE¹², DOSERA¹³, ORION¹⁴) через шесть месяцев у большинства пациентов наблюдалась утрата ремиссии.

Альтернативой отмены ГИБП является постепенное снижение дозы биологических препаратов. Продемонстрировано, что снижение дозы этанерцепта вдвое после достижения низкой активности заболева-

ния на комбинации «этанерцепт + метотрексат» позволяло практически полностью сохранять эффект терапии^{15,16}.

Возможность снижения кумулятивной дозы ингибиторов ФНО-альфа (этанерцепта, адалимумаба) путем увеличения времени между введением препаратов изучалась в исследовании STRASS у больных ревматоидным артритом, достигших устойчивой ремиссии. Увеличение интервалов терапии этанерцептом проводилось по следующей схеме: один раз в 10 дней, затем один раз в две недели, один раз в три недели с последующей отменой; при лечении адалимумабом – один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в шесть недель с последующей отменой.

В группах сравнения препараты назначались по стандартной схеме: еженедельно или один раз в две недели соответственно. В течение 18 месяцев утрата ремиссии наблюдалась у 47% пациентов группы сравнения и 77% пациентов группы сниженной дозы препарата¹⁷.

Проанализировав результаты ряда исследований, профессор Д.И. Каратеев обратился к участни-

² Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ // Научно-практическая ревматология. 2015. № 1. С. 17–23.

³ Fisher A., Bassett K., Wright J.M. et al. Comparative persistence of the TNF antagonists in rheumatoid arthritis – a population-based cohort study // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 8. ID e105193.

⁴ Keystone E., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes in patients with advanced rheumatoid arthritis: analysis of the final 10-year results of an open-label extension of a phase 3 trial // ACR, 2011. Poster 2228.

⁵ Keystone E.C., Breedveld F.C., van der Heijde D. et al. Long-term impact of delaying combination therapy with adalimumab plus methotrexate by 2 years in patients with early rheumatoid arthritis: final 10-year results of the premier trial // EULAR, 2013. Abstr. THU0190.

⁶ Van den Broek M., Klarenbeek N.B., Dirven L. et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 8. P. 1389–1394.

⁷ Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M. et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study) // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 75–85.

⁸ Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9914. P. 321–332.

⁹ Detert J., Bastian H., Listing J. et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 6. P. 844–850.

¹⁰ Zhang W., Bansback N., Sun H. et al. Estimating the monetary value of the annual productivity gained in patients with early rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate: interim results from the PRIZE study // RMD Open. 2015. Vol. 1. № 1. ID e000042.

¹¹ Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M. et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 1027–1036.

¹² Chatzidionysiou K., Turesson C., Telemann A. et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission // ACR, 2012. Abstr. 776. P. S333.

¹³ Van Vollenhoven R.F., Østergaard M., Leirisalo-Repo M. et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial // ACR, 2012.

¹⁴ Takeuchi T., Matsubara T., Ohta S. et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis patients. ORION study // EULAR, 2013. Abstr. SAT0100.

¹⁵ Smolen J.S., Nash P., Durez P. et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9870. P. 918–929.

¹⁶ Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges // Nat. Rev. Rheumatol. 2015. Vol. 11. № 5. P. 276–289.



II национальный саммит по ревматологии и дерматологии

кам дискуссии с просьбой обозначить свою позицию по поводу способов оптимизации лечения после достижения ремиссии: продолжение терапии биологическим препаратом в прежней дозе на неопределенный срок; одномоментная отмена препарата; продолжение терапии в сниженной дозе; сначала снижение дозы, потом отмена препарата.

Голоса распределились следующим образом: 38,3% респондентов отдали предпочтение третьему варианту (продолжение терапии в сниженной дозе), 34% – четвертому (сначала снижение дозы, а потом отмена препарата); 23,4% – первому варианту (продолжение терапии биологическими препаратами в прежней дозе на неопределенный срок); 4,3% – второму варианту (одномоментная отмена препарата).

По словам профессора Д.Е. Каратеева, он сам выбрал бы четвертый вариант ответа. «У нас в клинике уже есть опыт применения подобной тактики у больных ревматоидным артритом. Тактика эта правильная, но такие пациенты нуждаются в более тщательном контроле», – уточнил выступающий.

М.М. Хобейш в свою очередь отметила, что дерматологи придерживаются европейского руководства по ведению больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Существуют четкие показания к уходу от применения ГИБП. Снизить дозу с постепенной отменой ГИБП можно, если у пациента с типичным кожным поражением, среднетяжелым или тяжелым псориазом наблюдается стойкая клиническая ремиссия более трех месяцев.

Если же больной с коморбидностью, ассоциированной со среднетяжелым или тяжелым кожным процессом и псориатическим артритом, то, по мнению экспертов, не следует менять режим введения ГИБП, тем более их отменять.

Профессор N. Damjanov также констатировал, что, по его опыту, у большинства пациентов, получивших

дозу ингибитора ФНО-альфа, сниженную на 50%, рентгенологически подтверждено прогрессирование заболевания.

Тем не менее, как справедливо заметил профессор Д.Е. Каратеев, более 70% врачей, участвовавших в интерактивном голосовании, высказались за то, чтобы продолжать терапию ГИБП в сниженной дозе или снизить дозу препарата с последующей его отменой. Далее Д.Е. Каратеев попросил аудиторию ответить, какова оптимальная продолжительность ремиссии, после которой возможно снижение дозы или отмена биологической терапии: шесть месяцев, один год, два года. Или лучше не отменять и не снижать дозу препарата?

Мнения участников разделились: 23,6% решили, что оптимальная продолжительность ремиссии, после которой возможны снижение дозы ГИБП и отмена терапии, должна составлять шесть месяцев, 32,7% – один год, 18% – два года, 25,5% проголосовали за то, что лучше не отменять биологическую терапию.

По мнению ведущего научного сотрудника лаборатории прогнозирования течения и исходов ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Елены Львовны ЛУЧИХИНОЙ, начать постепенно снижать дозу ГИБП лучше после стойкой ремиссии, длившейся как минимум шесть месяцев. До полной отмены терапии должно пройти два-три года. Таких пациентов пока мало, но обострение заболевания у них не наблюдается.

Свою точку зрения по данному вопросу высказал и N. Damjanov. Профессор отметил, что в большинстве исследований были включены пациенты с заболеванием на ранней стадии, которым терапия назначалась своевременно. В реальной практике лечение, как правило, назначается пациентам с запущенным заболеванием. После достижения длительной ремиссии (не менее шести месяцев) сначала необходимо снизить дозу глюкокортикостеро-

идов с последующей их отменой, затем приступать к уменьшению дозы ГИБП, сохраняя дозу метотрексата или другого базисного противоревматического препарата. Однако в рутинной клинической практике часто все происходит наоборот – пациенты прекращают прием метотрексата и просят оставить терапию ГИБП.

Последний вопрос профессора Д.Е. Каратеева был адресован непосредственно врачам-ревматологам. Он касался определения показателя ремиссии у больных ревматоидным артритом, который следует рассматривать как основание для отмены ГИБП. Было предложено выбрать один из пяти вариантов ответа: клиническая ремиссия по DAS 28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов); клиническая ремиссия по CDAI (Clinical Disease Activity Index) или SDAI (Simplified Disease Activity Index); отсутствие активного синовита по результатам ультразвукового исследования плюс клиническая ремиссия; клиническая ремиссия плюс отсутствие рентгенологического прогрессирования; клиническая ремиссия плюс отсутствие активного синовита по результатам ультразвукового исследования плюс отсутствие рентгенологического прогрессирования. Ответ подавляющего большинства врачей-ревматологов (80,5%), выбравших последний вариант ответа, совпал с позицией N. Damjanov.

Подводя итоги дискуссии, профессор Д.Е. Каратеев подчеркнул, что лечение до достижения цели, предполагающее оценку активности заболевания, подбор терапии и коррекцию доз биологических препаратов при достижении стойкой ремиссии, способствует предотвращению обострений. Мнение подавляющего большинства участников панельной дискуссии совпало с мнением ведущего зарубежного эксперта профессора N. Damjanov о причинах неэффективности терапии ревматических заболеваний, выборе ГИБП и оптимальном ведении больного после достижения ремиссии. ☺

Ревматология

¹⁷ Fautrel B., Pham T., Alfaite T. et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 59–67.