

# Терапия ревматоидного артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в Республике Карелия

И.М. Марусенко

ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России

*Статья посвящена возможностям реализации в Карелии современного направления в лечении ревматоидного артрита — применения генно-инженерных биологических препаратов, которые селективно блокируют активность отдельных провоспалительных медиаторов и поверхностные антигены клеток, участвующих в аутоиммунном воспалении, что позволяет достичь контроля над заболеванием, замедления его прогрессирования и улучшения прогноза.*

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты; инфликсимаб; моноклональные антитела; ревматоидный артрит; ритуксимаб; фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

**Контакты:** Ирина Михайловна Марусенко [imarusenko@yandex.ru](mailto:imarusenko@yandex.ru)

**Для ссылки:** Марусенко ИМ. Терапия ревматоидного артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в Республике Карелия. Современная ревматология. 2013;(4):97–100.

*Rheumatoid arthritis therapy with genetically engineered biological agents in the Republic of Karelia*

*I. M. Marusenko*

*Petrozavodsk State University, Ministry of Health of Russia*

*The paper considers whether a current treatment option for rheumatoid arthritis with genetically engineered biological agents that selectively block the activity of individual proinflammatory mediators and cell surface antigens involved in autoimmune inflammation may be performed in Karelia, which can achieve control of the disease, retard its progression, and improve prognosis.*

**Key words:** genetically engineered biological agents; infliximab; monoclonal antibodies; rheumatoid arthritis; rituximab; tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Contact:** Irina Mikhailovna Marusenko [imarusenko@yandex.ru](mailto:imarusenko@yandex.ru)

**For reference:** Marusenko IM. Rheumatoid arthritis therapy with genetically engineered biological agents in the Republic of Karelia. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):97–100.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2446>

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание с поражением суставов в виде эрозивного артрита и вовлечением внутренних органов. Распространенность РА весьма велика и составляет в среднем около 0,7% населения земного шара, или примерно 63 млн больных. В Российской Федерации распространенность РА колеблется от 0,12 до 0,7% в различных регионах (в среднем 0,42%), и в последнее десятилетие не отмечена тенденция к снижению заболеваемости [1–3].

Современная концепция лечения РА — treat to target — предполагает раннее начало терапии, достижение ремиссии и постоянную коррекцию базисной терапии в случае сохранения активности заболевания. Почти у 25% больных РА характеризуется тяжелым течением, наличием факторов неблагоприятного прогноза и неуклонным прогрессированием. Такие пациенты нуждаются в наиболее активной терапии, вероятнее всего в виде комбинации биологических и стандартных базисных препаратов [3–7].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по праву можно считать одним из наиболее значимых достижений современной фармакотерапии РА. К ГИБП относятся моноклональные антитела, блокирующие биологическую активность фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ) и поверхностные антигены лимфоцитов; рекомбинантные молекулы, представляющие собой рецепторы различных цитокинов; аналоги молекул, участвующих в активизации Т-клеток. В отличие от стандартных базисных препаратов, для которых характерны неспецифические

противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, ГИБП оказывают более селективное ингибирующее действие на синтез отдельных провоспалительных медиаторов, а также активность лимфоцитов [6, 8–12].

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получено достаточно данных, свидетельствующих о том, что применение ГИБП позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов даже у пациентов, устойчивых к предшествующей терапии стандартными базисными препаратами. Все ГИБП эффективны в комбинации с метотрексатом (МТ) у пациентов с сохраняющейся на фоне стандартной терапии активностью заболевания, а также при раннем РА, что позволяет достигать длительных ремиссий [1, 4, 5, 8, 9, 11 13–25].

К сожалению, основным ограничением к широкому применению биологической терапии в Российской Федерации является ее высокая стоимость. Фармакоэкономические исследования показывают, что достижение значимого клинического улучшения у больных РА требует существенных затрат. Например, стоимость достижения 50% улучшения по критериям ACR на 1 пациента составляет 31,108 долл. США при лечении этанерцептом (ЭТЦ) и 54,525 долл. США при лечении инфликсимабом (ИНФ) [26–28]. Анализ применения ГИБП в Российской Федерации, выполненный в ФГБУ «НИИ ревматологии» РАМН, показал, что в нашей клинической практике терапию ГИБП в среднем по-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

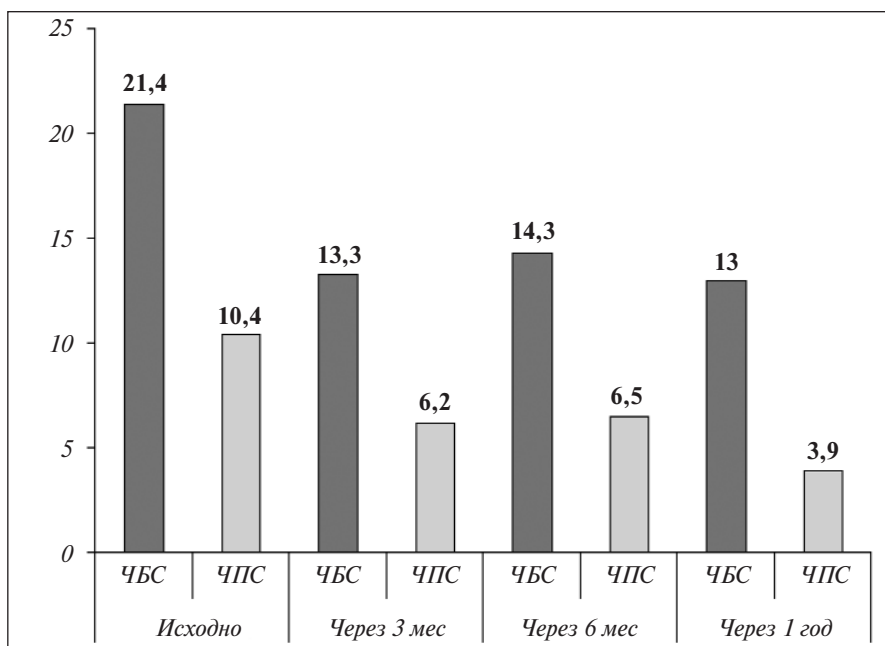


Рис. 1. Динамика суставного синдрома у больных, получавших ИНФ.

Здесь и на рис. 4: ЧБС – число больных суставов, ЧПС – число припухших суставов

лучают лишь 2,79% больных РА. При этом наиболее часто назначаемыми препаратами были ИНФ и ритуксимаб (РТМ), что, вероятно, связано с возможностью применения именно этих препаратов по программе льготного обеспечения инвалидов из федерального бюджета [1].

В Республике Карелия отмечается сходная тенденция недостаточного обеспечения больных ГИБП [29, 30]. С 2007 г. в республике работает Центр антицитокриновой терапии, организованный на базе ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова». В первые годы работы центра мы имели возможность назначать лишь ИНФ и РТМ больным РА, име-

ющим инвалидность, за счет федерального бюджета. Однако с 2010 г. Правительством Республики Карелия было предусмотрено дополнительное финансирование ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» для обеспечения населения дорогостоящими видами лечения, к которым относятся и ГИБП. Благодаря этому сегодня мы имеем возможность на базе ревматологического отделения использовать все ГИБП, зарегистрированные в РФ для лечения РА, но у *единичных* больных. Кроме того, упомянутая больница имеет лицензию на проведение клинических исследований, и небольшой процент больных РА получает ГИБП в рамках РКИ.

На начало 2013 г. ситуация с лечением РА с использованием ГИБП в Карелии выглядит следующим образом: среди блокаторов ФНО ИНФ получали 19 пациентов, адалимумаб (АДА) и ЭТЦ – по 1 больному, голимумаб (ГЛМ; форма для внутривенного введения) – 2 пациента в рамках РКИ. Нами обобщен опыт применения ИНФ при РА: среди 19 больных было 14 (73,7%) женщин и 5 (26,3%) мужчин, средний возраст которых составил 45,7±10,2 года, средняя длительность заболевания – 6,7±4,4 года. Всем пациентам назначали ИНФ в стандартной дозе 3 мг/кг в комбинации с МТ. В связи с высокой активностью заболевания 5 (26,3%) больных получали системные глюкокортикоиды, которые удалось отменить на фоне терапии ИНФ.

Нами отмечена высокая клиническая эффективность ИНФ у больных, резистентных к предшествующей базисной терапии. На рис. 1 представлена динамика суставного синдрома у больных, получавших ИНФ. У всех пациентов купировались внесуставные проявления РА после 2–3 инфузий, максимальный клинический эффект достигнут после 4–5 инфузий, с этого же времени отмечалось увеличение массы тела. Динамика лабораторных параметров и индекса активности на фоне терапии отражены на рис. 2 и 3.

Утрата полного клинического эффекта отмечена в ходе терапии у 6 пациентов, 3 из них вводили РТМ через 11, 15 и 25 мес после последней инфузии ремикейда. Нежелательные явления при проведении терапии ИНФ отмечались редко: по 1 случаю инфузионной и аллергической реакции в виде отека Квинке. Следует отметить, что самая длительная ремиссия, достигнутая в ходе терапии ИНФ, сохранялась в течение 3 лет при использовании МТ в дозе 10 мг в неделю.

Среди блокаторов ИЛ тоцилизумаб (ТЦЗ) для внутривенного введения по-

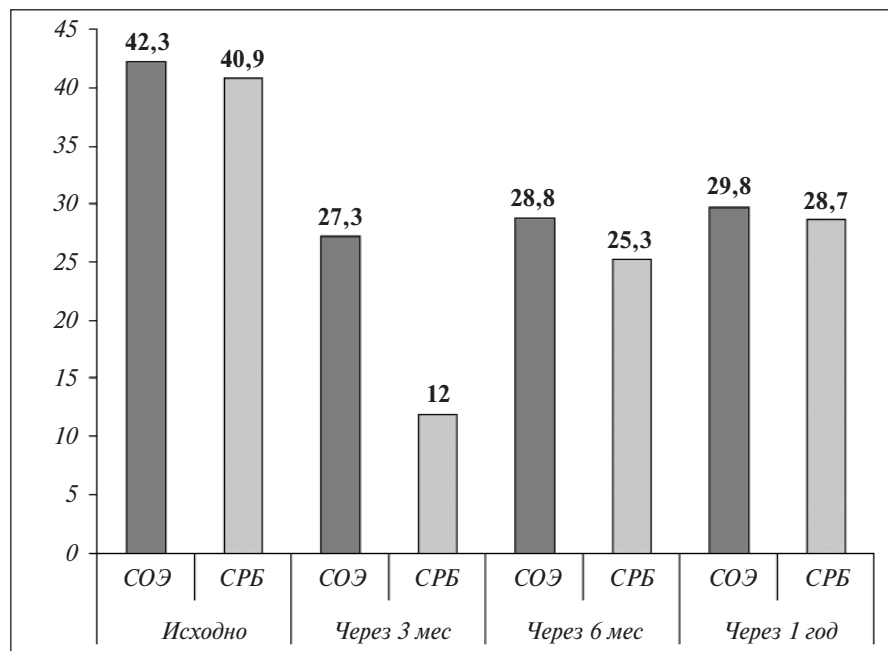


Рис. 2. Динамика лабораторных параметров у больных, получавших ИНФ. Здесь и на рис. 5: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, мм/ч; СРБ – С-реактивный белок, мг/л

Среди блокаторов ИЛ тоцилизумаб (ТЦЗ) для внутривенного введения по-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

лучали 5 пациентов в рамках постмаркетингового исследования IV фазы и 2 – за счет регионального бюджета, подкожную форму – 3 пациента в РКИ. Другой блокатор ИЛ6 (ALD518) получали 4 больных в РКИ. Еще один антиинтерлейкиновый препарат сецукинумаб – человеческое моноклональное антитело к ИЛ17А для внутривенного и подкожного введения. В рамках РКИ 6 пациентам назначали сецукинумаб в качестве первого ГИБП, 3 из них продолжают участие в открытой фазе исследования; а 2 больных получают сецукинумаб в качестве второго ГИБП после ингибиторов ФНО.

Терапия, направленная на подавление активности В-лимфоцитов (анти-В-клеточная терапия), представлена в нашем центре в первую очередь РТМ, который применяли у 14 больных с высокой степенью активности РА: 13 (92,9%) женщин и 1 (7,1%) мужчина, средний возраст –  $47,2 \pm 15,7$  года, средняя длительность заболевания –  $8,5 \pm 4,9$  года. Все пациенты получали 2 стандартные инфузии РТМ в дозе 1000 мг с премедикацией метилпреднизолоном 250 мг на фоне терапии МТ. 3 больным РТМ вводили после терапии ИНФ, 6 – как стартовый ГИБП. На рис. 4 представлена динамика суставного синдрома после инфузий РТМ. У всех больных, получавших РТМ, отмечена высокая клиническая эффективность в пределах 48 нед наблюдения. На рис. 5 и 6 показана динамика лабораторных параметров и индекса активности после введения РТМ.

В 2 случаях констатирована утрата эффекта РТМ и пациентам выполнены повторные инфузии через 17 и 25 мес в связи с вновь выявленной высокой активностью РА; 1 пациент получил 3 курса терапии РТМ. При этом частота нежелательных явлений также была невысокой: в 1 случае отмечена инфузионная реакция и еще в 1 – флегмона дна полости рта.

Анти-В-клеточную терапию другого варианта получали 4 пациента в рамках РКИ. Препарат LY2127399 (tabalumab) – моноклональное человеческое антитело к фактору активизации В-клеток для подкожного введения. Из включенных в исследование больных 3 получали данный препарат в качестве первого ГИБП и 1 – после анти-ФНО-терапии. Однако исследование препарата LY2127399 досрочно прекращено в связи с отсутствием достоверной эффективности при проведении промежуточного анализа данных.

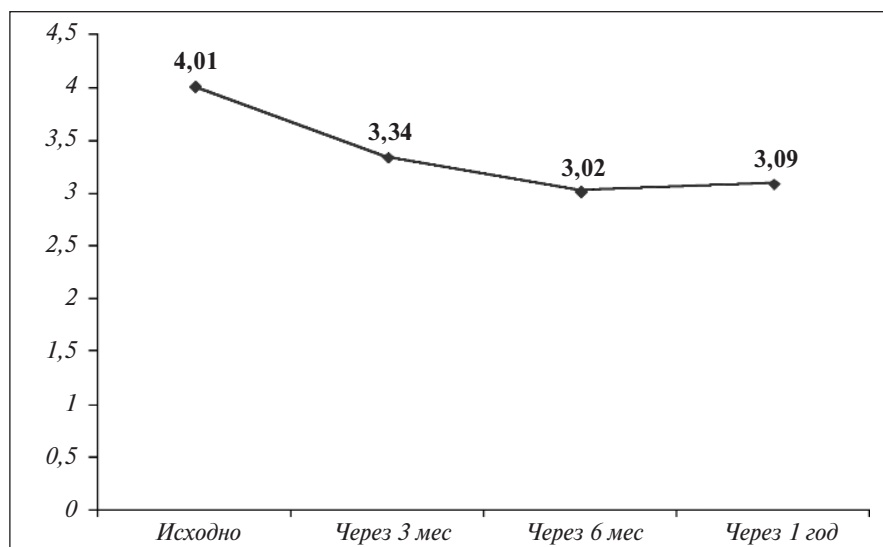


Рис. 3. Динамика индекса активности (DAS 4) у больных, получавших ИНФ

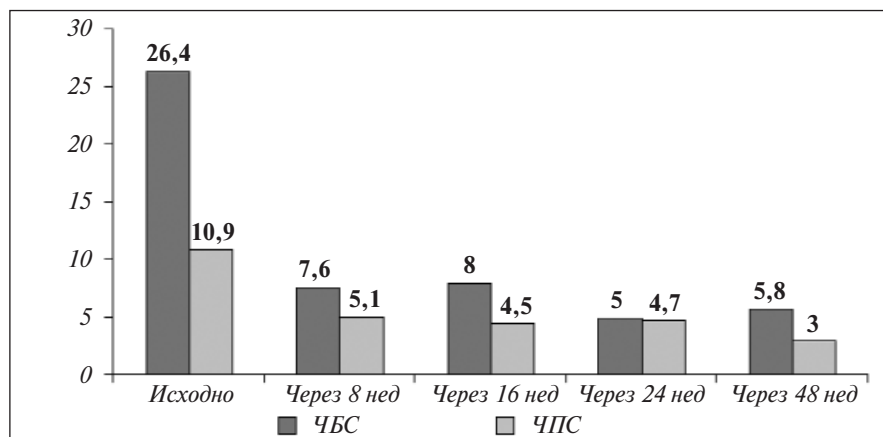


Рис. 4. Динамика суставного синдрома у больных, получавших РТМ

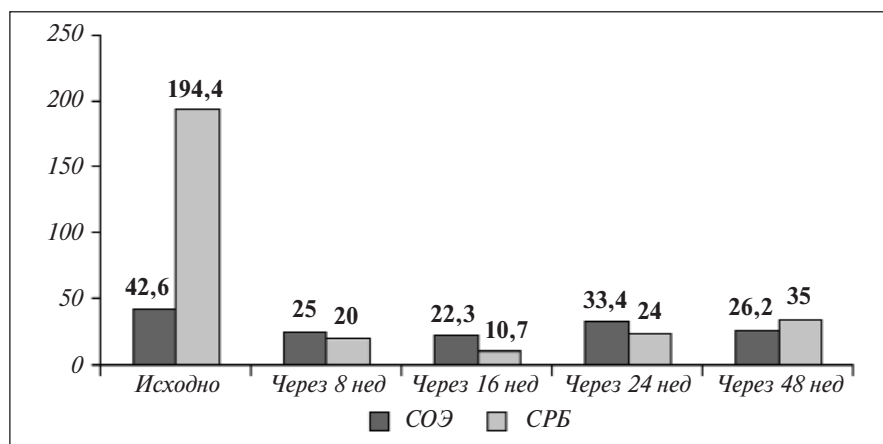


Рис. 5. Динамика лабораторных параметров у больных, получавших РТМ

Подавление патологической активации Т-лимфоцитов также является важным направлением в лечении РА. С этой целью используется препарат абатацепт (АБЦ) – блокатор ко-стимуляции, который связывает CD80- и CD86-рецепторы на антиген-презентирующей клетке и предотвращает взаимо-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

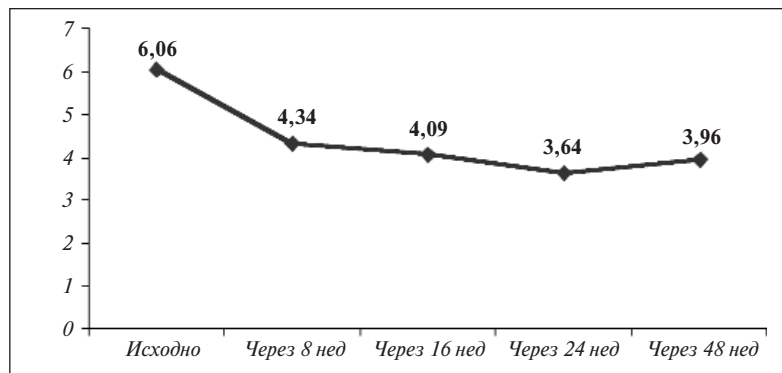


Рис. 6. Динамика индекса активности (DAS28) у больных, получивших РТМ

действие с CD28-рецептором Т-лимфоцита. К сожалению, наш центр не имеет значимого опыта применения АБЦ; в настоящее время лишь 1 пациент получает этот ГИБП.

Таким образом, сегодня возможности лечения РА с использованием ГИБП в Карелии расширились в первую очередь благодаря финансированию из регионального бюджета. Несмотря на применение ГИБП у единичных пациентов, для ревматологического отделения закупаются практически все зарегистрированные в стране препараты этой группы. К сожалению, пока эту высокоэффективную дорогостоящую терапию РА мы можем применять лишь для небольшой части нуждающихся больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал. 2006;8(14):573–7. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita: sovremennoe sostoyanie problemy. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2006;8(14):573–7.]
2. Насонов ЕЛ. Перспективы лечения ревматических болезней в начале XXI века. Терапевтический архив. 2011;83(5):5–9. [Nasonov EL. Perspectives of the treatment of rheumatic diseases in the beginning of the XXI century. Terapevticheskiy arkhiv. 2011;83(5):5–9.]
3. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;5:5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. Terapevticheskiy arkhiv. 2012;5:5–9.]
4. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Терапевтический архив. 2007;79(5):1–9. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis in the era of genetically engineered biological medicines. Terapevticheskiy arkhiv. 2007;79(5):1–9.]
5. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ, Ильина АЕ. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Научно-практическая ревматология. 2012;3:75–82. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML, Ilyina AE. Prospects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Monoclonal antibodies. Rheumatology Science and Practice. 2012;3:75–82.]
6. Anderson DL. TNF inhibitors: a new age in rheumatoid arthritis treatment. Am J Nurs. 2004;104(2):60–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/0000446-200402000-00023>.
7. Van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat Rev Rheum. 2009;5:531–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.182>.
8. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая медицина; 2007. 303. [Sigidin YaA, Lukina GV. Biologicheskaya terapiya v revmatologii. Moskva: Prakticheskaya meditsina; 2007. 303.]
9. Bokareva M, Lindholm C, Zendjanchi K et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. Scand J Immunol. 2007;66(4):467–83.
10. Haque UJ, Bathon JM. The role of biologics in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19(1):179–89.
11. Maini RN, Taylor PC, Pavelka K et al. Efficacy of IL-6 receptor antagonist MRA in rheumatoid arthritis patients with an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). Arthritis Rheum. 2003;48:652.
12. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell costimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(5 Suppl 46):S46–56.
13. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основанной на доказательствах. Терапевтический архив. 2007;79(12):76–83. [Nasonov EL. Administration of rituximab in rheumatoid arthritis from the position of evidence-based medicine. Terapevticheski arkhiv. 2007;79(12):76–83.]
14. Emery P, Durez P, Dougados M et al. Efficacy of abatacept in delaying the development of rheumatoid arthritis (RA) in adult patients with undifferentiated inflammatory arthritis at high risk of developing RA. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl II):89.
15. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006;54(5):1390–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21778>.
16. Genant H, Peterfy C, Wu C et al. An ACR20 response is not required for inhibition of structural damage progression by abatacept. Arthritis Rheum. 2005;52:738–9.
17. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. Rheum Dis Clin North Am. 2004;30(2):311–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2004.01.004>.
18. Guzman RA, Mera MV, Roa GM et al. Rituximab: early use in patients with rheumatoid arthritis refractory to DMARD. Ann Rheum Dis. 2008;67(Suppl II):358.
19. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):86–8. DOI: [10.1136/ard.2008.105197](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105197).
20. Keystone E, Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2004;30(2):349–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2004.02.004>.
21. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. Arthritis Rheum. 2008;58(4):953–63. DOI: [10.1002/art.23397](http://dx.doi.org/10.1002/art.23397).
22. Maini SR. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North. Am 2004;30(2):329–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2004.01.009>.
23. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. Arthritis Rheum. 2004;50(6):1761–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20303>.
24. Smolen JS, Beaulieu A, Ruddert-Roth A et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet. 2008;371(9617):987–97. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).
25. Taylor PC, Feldman M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(10):578–82. DOI: [10.1038/nrrheum.2009.181](http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.181).
26. Mittendorf T, Mau W, Zeider H. Health economics research in the area of chronic polyarthritis. Z Rheumatol. 2002;61(1):21–9.
27. Moreland LW. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics. 2004;22 (2 Suppl 1):39–53.
28. Muller-Ladner U. Are "biologics" in the treatment of rheumatoid arthritis really cost effective? Internist (Berl). 2004;45(12):1402–6.
29. Балабанова РМ, Амриджанова ВН, Насонов ЕЛ. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2012;6:10–4. [Balabanova RM, Amirdzhanova VN, Nasonov EL. Use of genetically engineered biological drugs for rheumatoid arthritis in the Russian Federation. Rheumatology Science and Practice. 2012;6:10–4.]
30. Эрдес ШФ, Фоломеева ОМ, Тульных МЮ и др. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических перпаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2001;4:4–13. [Erdes ShF, Folomeeva OM, Tul'nykh MYu i dr. Rezul'taty odnomomentnogo epidemiologicheskogo issledovaniya po opredeleniyu potrebnosti v genno-inzhenernykh biologicheskikh perparatakh dlya terapii bol'nykh revmatoidnym artritom v real'noy klinicheskoy praktike. Rheumatology Science and Practice. 2001;4:4–13.]