

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусская медицинская академия

последипломного образования

Кафедра кардиологии и ревматологии

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ

МИНСК БелМАПО

2013

УДК 616-002.77:615.37]-08

ББК 54.13

Г 34

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 4 от 25. 04. 2013

Авторы:

д.м.н., доцент Кундер Е.В., д.м.н., профессор Тябут Т.Д.,
к.м.н., доцент Буглова А.Е., д.м.н., доцент Пристром А.М.,
к.м.н., доцент Руцкая Т.А., к.м.н., доцент Рачок С.М.,
к.м.н., доцент Казаков С. А., к.м.н., ассистент Михно М.М.,
к.м.н., ассистент Пырочкин А.В., аспирант Башлакова Н.А.

Рецензенты:

доцент 3-ей кафедры внутренних болезней УО «БГМУ», к.м.н., доцент
Мартусевич Н.А.

2-ая кафедра терапии ФПК и ПК УО «Витебский государственный
медицинский университет»

Кундер Е.В.

Г 34

Генно-инженерная базисная терапия в ревматологии: учеб.-метод.
пособие / Е.В. Кундер, Т.Д. Тябут, А.Е. Буглова, А.М. Пристром,
Т.А. Руцкая, С.М. Рачок, С.А. Казаков, М.М. Михно, А.В.
Пырочкин, Н.А. Башлакова – Минск: БелМАПО, 2013.-34с.

ISBN 978-985-499-742-1

В учебно-методическом пособии изложены современные представления о генноинженерных базисных средствах для лечения пациентов с ревматическими заболеваниями. Охарактеризованы основные препараты биологического действия. Изложены современные рекомендации по применению генноинженерных лекарственных средств при ревматоидном артрите, спондилоартритах, системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитах.

Учебно-методическое пособие предназначено для практических врачей терапевтического профиля (ревматологов, кардиологов, терапевтов и др.), студентов медицинских вузов, клинических ординаторов.

УДК 616-002.77:615.37]-08
ББК 54.13

ISBN 978-985-499-742-1

© Кундер Е.В., [и др.], 2013

© Оформление БелМАПО, 2013

Общие представления о биологической терапии, **механизмы действия основных препаратов**

Биологические препараты объединяют в большую группу лекарственные средства, способные действовать селективно на определенные компоненты воспалительного процесса. Эти препараты способны подавлять воспалительный процесс посредством супрессии эффектов провоспалительных цитокинов их ингибиторами или специфическими моноклональными антителами, использования моноклональных антител к сигнальным молекулам (адгезинам, интегринам и др.), а также применением цитокинов с противовоспалительной активностью. В основе создания средств биологической терапии лежат следующие технологии: получение рекомбинантной ДНК, контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков, а также методы гибридом и моноклональных антител.

По существу методы биологической терапии использовались в медицине и ранее (например, противодифтерийная сыворотка), но их целенаправленное применение при аутоиммунной патологии началось лишь в конце XX века. Спектр биологической терапии постоянно расширяется, появляются новые препараты, проводится большое количество исследований эффективности и безопасности их применения при различных ревматических заболеваниях.

Главными инструментами биологической терапии являются моноклональные антитела. Они направлены против конкретных клеток или цитокинов, а также созданные генно-инженерными методами цитокиновые рецепторы и их антагонисты.

Выделяют три основные генерации моноклональных антител: химерные, гуманизированные и рекомбинантные. В химерных антителах переменные домены тяжелых и легких цепей антител человека замещены доменами антител другого видового происхождения. Гуманизированные антитела отличаются тем, что только три короткие гиперпеременные последовательности переменных доменов каждой цепи антител имеют другое происхождение и встроены в переменный домен антитела человека. Рекомбинантные моноклональные антитела человека содержат переменные домены тяжелой и легкой цепи антител человека, комбинированные с постоянным регионом антител человека.

Наиболее широкое признание среди биологической терапии получили антицитокиновые препараты, эффекты которых противоположны провоспалительному действию цитокинов. Последние представляют собой олигопептидные молекулы, осуществляющие межклеточную передачу сигналов; они вырабатываются многими видами клеток, но главным образом лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, клетками сосудистого эндотелия и в меньшей степени эпителиальными клетками. Цитокины оказывают свое действие путем присоединения к рецепторам на клетках, создания внутриклеточного сигнала и генной транскрипции. Отличительными особенностям цитокинов являются локальность и кратковременность действия, а также плеiotропность (множественность) эффектов. Основными разновидностями цитокинов являются интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФ), факторы некроза опухолей (ФНО), факторы роста, колониестимулирующие факторы, хемокины.

Цитокины выполняют в организме роль координаторов межклеточных взаимодействий: участвуют в процессах воспаления, созревания клеток, иммунного ответа, апоптоза, адгезии, хемотаксиса и др. В зависимости от функций цитокины делят на: провоспалительные, противовоспалительные, цитотоксические, стимулирующие антителообразование, участвующие в аллергических реакциях, регулирующие клеточную пролиферацию и дифференцировку. Один и тот же цитокин может выполнять разные функции одновременно или в зависимости от конкретных условий, например, фазы воспалительного процесса.

Первое обоснование использования антицитокиновых препаратов было сделано в 1974 году, в то же время впервые биологический агент был применен при ревматоидном артрите (РА). Однако первый опыт использования биологической терапии не был оценен и лишь спустя 20 лет биологические агенты начали с успехом применяться при различных аутоиммунных заболеваниях. Это направление в терапии было названо революционным, а у ревматологов впервые появилась надежда добиться при лечении пациентов результатов, значительно превосходящих результат использования классических базисных препаратов.

Первыми антицитокиновыми препаратами, разрешенными для применения при РА, а в последующем при псориатическом артрите (ПА) и анкилозирующем спондилите (АС) были инфликсимаб и этанерцепт. Результаты их использования превзошли все ожидания. Это послужило стимулом для разработки новых биологических препаратов. В 2012 году на биофармацевтическом рынке было представлено 9 биологических

препаратов. В настоящее время 3-ю фазу клинических испытаний проходят 25 биологических агентов и еще 300 новых молекул находятся в разработке.

Биологическая терапия изменила стратегию лечения пациентов с ревматическими заболеваниями. Достижение ремиссии стало реальностью. Оказалось возможным преодолеть ситуацию высокой персистирующей активности заболевания у пациентов-неответчиков на стандартную терапию синтетическими базисными препаратами (в том числе комбинированную), а также у пациентов, отмечающих непереносимость традиционных базисных средств. Препараты биологической терапии действительно отвечают принципам болезнь-модифицирующих лекарственных средств. Они не только способны затормозить суставную деструкцию, но могут остановить ее вовсе. У некоторых пациентов отмечается обратное развитие эрозивных процессов, что, до введения в практику биологических агентов, казалось в принципе невозможным. Данный факт позволяет рассчитывать на то, что модификация течения болезни возможна не только у пациентов с ранними стадиями ревматических заболеваний, но и у лиц с далеко зашедшим деструктивным процессом в суставах и позвоночнике. Интересным фактом является несоответствие у ряда пациентов клинического и антидеструктивного эффекта. Таким образом, даже при отсутствии значимого клинического (симптоматического) эффекта происходит существенное торможение процессов воспаления и деструкции в суставах и осевом скелете.

Биологические препараты имеют следующие особенности: во-первых, они представляют собой вещества белковой природы и имеют высокую молекулярную массу; во-вторых, они вырабатываются живыми клетками; в третьих, известны и последовательность аминокислот, и продуцирующие их клеточные линии, однако точный процесс производства знает лишь компания – создатель оригинальной молекулы; наконец, в четвертых, структурные свойства молекулы определяют активность и терапевтический эффект препарата, его иммуногенность и стабильность. Вследствие всего вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что практически невозможно создать точную копию оригинального препарата.

Процесс создания биологического препарата является чрезвычайно сложным. Он представляет собой несколько стадий высокотехнологичного производства, включающих выделение последовательности человеческих генов, клонирование генетического вектора, экспрессию генов в клетке-хозяине, ферментацию, очистку, изготовление лекарственной формы. В основе получения биопрепарата лежит гибридная технология, которая

была открыта в 1975 году Г. Келером и Ц. Мильштейном и успешно применяется до настоящего времени. Исходным материалом для получения гибридов являются антителообразующая клетка и быстро делящаяся опухолевая клетка.

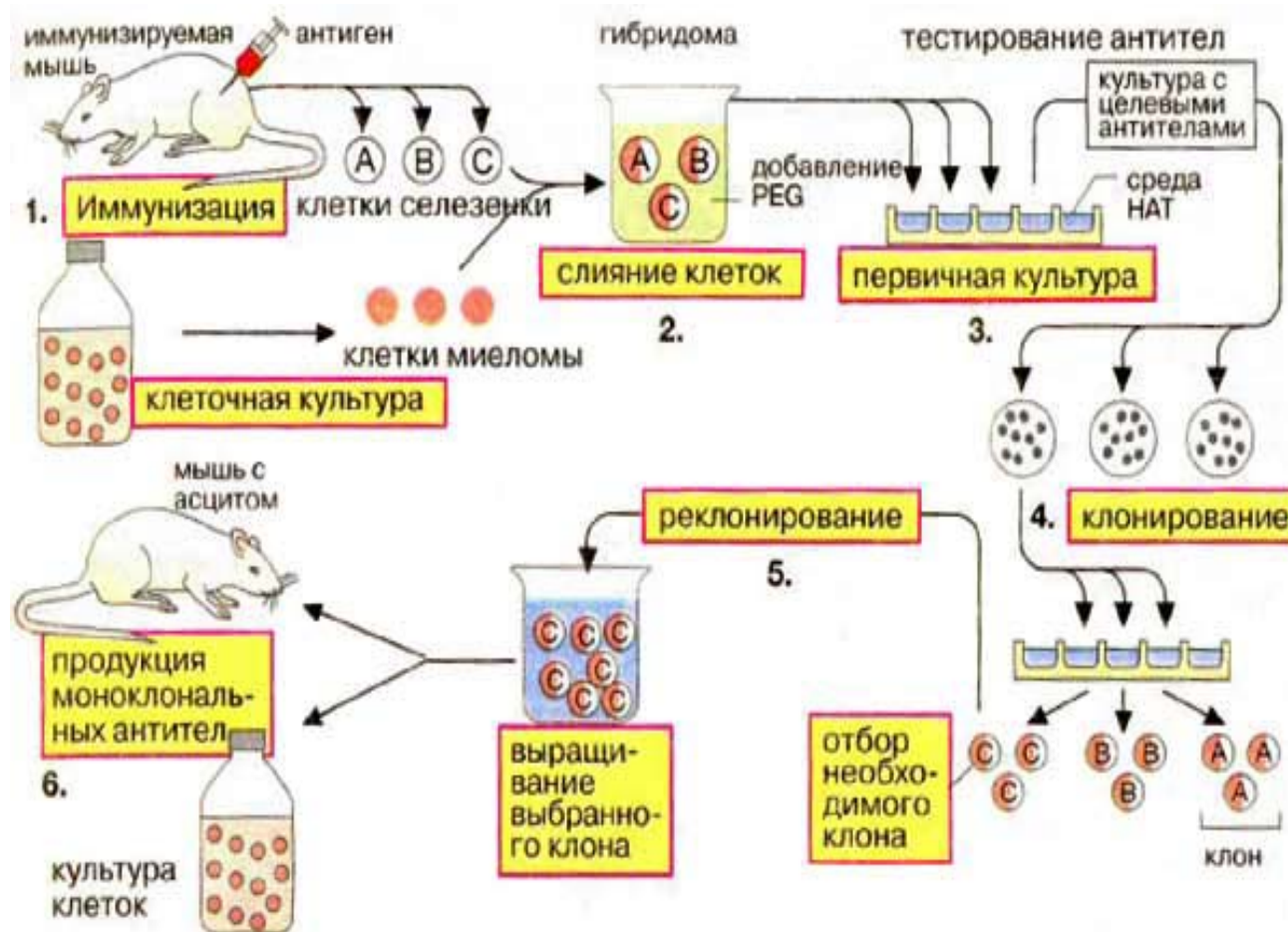


Рисунок – Процесс производства генно-инженерных базисных препаратов

На фармацевтическом рынке представлены так называемые **оригинальные** (инновационные) биологические молекулы (оригинаторы) и **биосимиляры (биоаналоги)** - аналоги биофармацевтических лекарственных средств, с близкой, но не идентичной исходной молекулой.

Согласно определению ЕМА **биоаналог** – лекарственное средство, аналогичное уже зарегистрированной молекуле, не отличающееся в ходе сравнения с оригинатором по качеству, эффективности, безопасности и иммуногенности, а также используемое для лечения аналогичных патологических состояний.

Рынок биоаналогов неуклонно расширяется. Прогнозируется, что к 2017 году объем европейского рынка непатентованных биоаналогов

достигнет 4 млрд. долларов США на фоне патентного обвала оригинаторов, в то время как в 2010 г. он составил лишь 172 млн. долларов. Аналитики прогнозируют, что в период 2010–2017 гг. совокупный среднегодовой темп роста рынка биоаналогов составит 56,7%. В Российской Федерации к регистрации готовят 40 биоаналогов, а в 2010 году на производство моноклональных антител было выделено 145 млн. российских рублей.

Биоаналоги не являются дженериками (точными копиями) оригинальных средств биологической терапии. Причиной этому является большой размер и сложность строения молекулы. В точности повторить структуру беловой молекулы невозможно, в то время как процесс производства традиционных лекарственных средств на основе малых молекул является относительно простым и может быть точно воспроизведён различными производителями для получения идентичной копии (дженерика).

Производство биопрепарата является очень сложным; небольшие изменения процесса приводят к получению различных продуктов. Производство биоагентов уникально, невозможно создать два абсолютно одинаковых банка клеток и в точности воспроизвести технологию получения и очистки активного вещества при создании биоаналога. Поэтому оригинальные и воспроизведенные препараты могут различаться по активности, эффективности и иммуногенности. Ввод на рынок биоаналога возможен по истечении срока патента оригинального средства биологической терапии.

Таким образом, биологическая терапия открывает новые перспективы в лечении основных ревматических заболеваний, позволяет пациентам достичь состояния ремиссии. Постоянно ведется поиск новых препаратов, планируются и выполняются исследования высокого методологического уровня, позволяющие оценить их эффективность и безопасность.

Основные генно-инженерные базисные препараты: **характеристика, патогенетические эффекты**

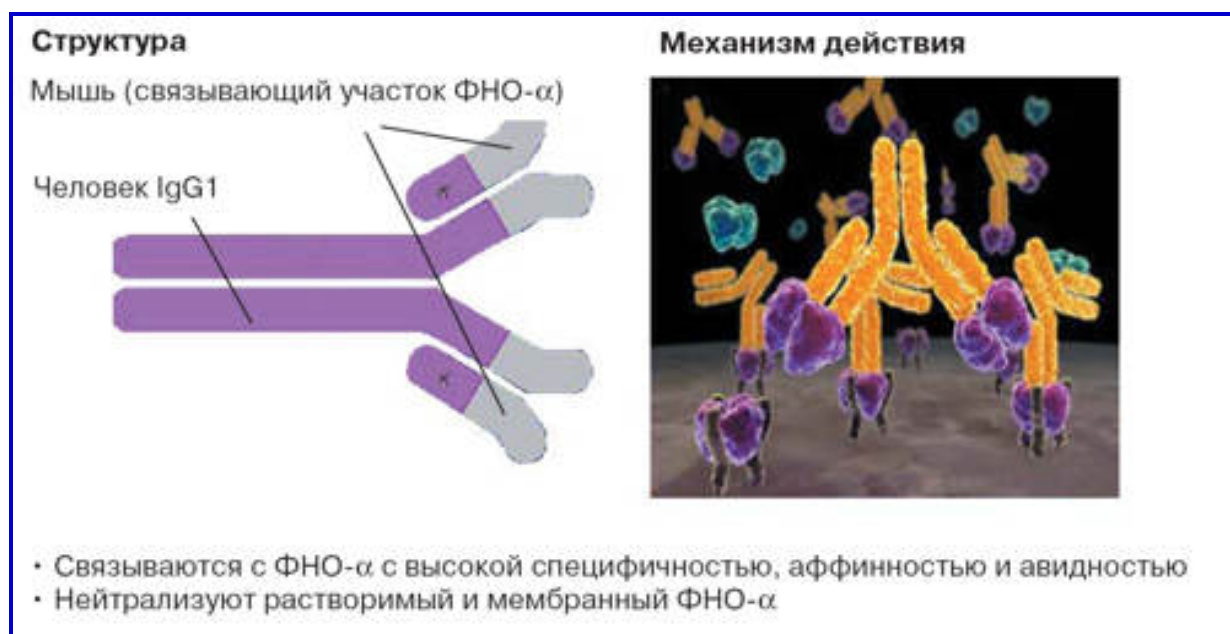
Наиболее изученным направлением биологической терапии является использование антител к ФНО- α , являющимся ключевым провоспалительным цитокином при многих аутоиммунных заболеваниях.

ФНО- α представляет собой мультифункциональный цитокин, участвующий в иммунном ответе, регенерации и перестройке клеток и тканей, воспалении, оказывающий аутокринный и паракринный эффекты.

Семейство ФНО состоит более чем из 20 белков, для ФНО- α в семействе отведено 2 место. Ген ФНО- α локализован в 6 хромосоме, в локусе 6p21.3. В организме человека TNF- α может находиться в мембраносвязанной (mTNF- α)) и растворимой (sTNF- α)) форме.

ФНО- α повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии эндотелиальными клетками и лейкоцитами, индуцирует цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и интерферон гамма), регулирует активность генов, ответственных за синтез провоспалительных хемокинов (ИЛ-8), увеличивает миграцию лейкоцитов, активирует нейтрофилы и эозинофилы, стимулирует синтез простагландинов и лейкотриенов, повышает синтез макрофагами матриксных металлопротеаз, тормозит синтез их тканевых ингибиторов, оказывает митогенный эффект, стимулирует выработку вазоактивного кишечного пептида, экспрессию молекул адгезии на кератиноцитах, увеличивает скорость образования белков острой фазы воспаления, стимулирует симптомы эндотоксемии, индуцирует апоптоз нейтрофилов и т.д.

В клиническую практику введен препарат **Инфликсимаб**, представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО- α .



Инфликсимаб на 25% состоит из мышинового, а на 75% - из человеческого иммуноглобулина G1. Препарат блокирует растворимый (мономер и тример), связанный с рецептором и мембраносвязанный ФНО- α , что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата, усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, а также тормозит продукцию таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-6,

ИЛ-1, ИЛ-8 и интерферон гамма. Уменьшает активность оксида азота, коллагеназы, стромелизина, играющих роль в развитии воспаления и тканевой деструкции при артритах, а также снижает концентрацию растворимых форм молекул адгезии ICAM-1 и E-селектина, отражающих активацию сосудистого эндотелия. По данным иммуноморфологических исследований синовиальных биоптатов на фоне лечения инфликсимабом наблюдается снижение экспрессии E-селектина и сосудистой молекулы адгезии – 1 (VCAM-1) на клетках воспалительного инфильтрата, количества Т-лимфоцитов и поступления нейтрофилов в полость суставов.

Первым в мире биосимилярным моноклональным антителом стал Инфликсимаб производства компании **Celltrion (Корея)**. Компания имеет богатый опыт создания оригинальных молекул для высокоэффективной терапии онкологических и аутоиммунных заболеваний. На фармацевтическом рынке продукты **Celltrion** представляет компания **Egis**.

Результатом работ, направленных на изменение соотношения человеческого и мышинового компонентов в структуре молекулы лекарственных средств на основе антител к ФНО- α явилось создание нового поколения биологических препаратов. Среди них **CDP571 (Хумикейд)**, состоящий на 5% из мышинового и на 95% из человеческого белка, **D2E7 (Адалимуаб)**, в котором антитела к ФНО- α являются полностью человеческими иммуноглобулинами и связывают как растворимый, так и трансмембранный ФНО-альфа, **Голимуаб** – также полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО-альфа, **Цертолизумаба пэгол** – Fab фрагменты гуманизированного антитела к ФНО-альфа, **Этанерцепт** – рекомбинантный генноинженерный препарат.

Адалимуаб (Хумира) представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека. Адалимуаб селективно связывается с ФНО-альфа и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО- α .

Голимуаб (Симпони) – это человеческие моноклональные антитела IgG1, которые образуют высокоаффинные, стабильные комплексы «антиген-антитело» как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНО-а, предотвращая связывание ФНО-а с его рецепторами. Связывание ФНО-а человека **голимуабом** приводит к ингибированию (или подавлению) экспрессии молекул адгезии, в том числе E-селектина, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, **голимуаб** ингибирует индуцированную ФНО-а секрецию интерлейкина

ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками. *In vivo* лечение **голимумабом** значительно задерживает появление клинических симптомов у мышей с индуцированным артритом, а также значительно подавляет активность патологических процессов в суставах.

Препарат **Симпони** оказывает эффективное модулирующее действие на уровни маркеров воспаления и показатели костного метаболизма у пациентов с различными заболеваниями. В частности отмечалось снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с группой плацебо. Препарат **Симпони** вызывает значительное снижение сывороточных уровней ИЛ-6, 1С АМ-1, матричной металлопротеиназы-3 (ММП-3) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) по сравнению с контролем. Кроме того, отмечается снижение уровня ФНО α у пациентов с РА и АС и концентрации ИЛ-8 у пациентов с ПА. Эти изменения наблюдались при первом обследовании (4-я неделя) после введения первой дозы препарата **Симпони** и сохранялись до 24 недели. Применение препарата **Симпони** с метотрексатом или без него приводило к значительным изменениям сывороточных уровней некоторых маркеров костного метаболизма (увеличение уровней остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа и снижение уровня дезоксипиридинолина) на 4-й неделе. Указанные изменения биомаркеров согласуются с улучшением клинического течения заболевания в виде уменьшения воспаления, увеличения роста костной ткани и подавления ее резорбции.

Доказана эффективность лекарственных средств на основе растворимых рецепторов к ФНО- α . Среди этих препаратов известен **Этанерцепт (Энбрел)**, представляющий собой рекомбинантный препарат, полученный с помощью генной инженерии – внеклеточный домен рецептора (белок р75) к ФНО- α , соединенный с FC-фрагментом человеческого иммуноглобулина. Он связывается с растворимой и трансмембранной формами как ФНО- α , так и ФНО- β (лимфотоксин). Димерная структура ФНО-рецептора в молекуле этанерцепта обеспечивает его более высокую аффинность к ФНО- α , что в свою очередь определяет более выраженное конкурентное ингибирование активности ФНО- α , по сравнению с мономерным растворимым ФНО-рецептором, присутствующим в биологических жидкостях. Этанерцепт способен также модулировать биологические ответы, контролируемые другими биологическими активными веществами (цитокины, адгезивные молекулы или протеиназы), которые индуцируются или регулируются под влиянием ФНО.

Среди новых перспективных биологических агентов для лечения ПА заслуживают внимания анакинра, алефацепт, эфализумаб и абатацепт.

Анакинра (рецепторный антагонист интерлейкина-1) - фармакологически активный компонент, на основе которого за рубежом существует препарат **Кинерет**. В ближайшее время планируется регистрация российского препарата под торговым названием **Ралейкин**. Разработаны две лекарственные формы препарата рецепторного антагониста интерлейкина-1. Инъекционная форма, предназначенная для лечения РА и ПА. Аэрозольная форма для местного применения при лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей и легких, включая бронхиальную астму.

Алефацепт (Amevive) — белок, который связывается с антигеном CD2, принимающим участие в активировании Т-лимфоцитов. Одобрен для лечения пациентов с хроническим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

Эфализумаб представляет собой рекомбинантное «очеловеченное» моноклональное антитело, которое связывает α -комплекс CD11 антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов — LFA-1. Это представитель семейства интегринов, относящегося к молекулам клеточной адгезии, который присутствует во всех лейкоцитах. Препарат ингибирует взаимодействие LFA1 и молекулы межклеточной адгезии ICAM1, которое играет важную роль в инициации и поддержании различных процессов, участвующих в патогенезе псориаза, в том числе процесса активирования и миграции Т-лимфоцитов.

Препарат одобрен для лечения взрослых пациентов с хроническим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

После начала применения препарата начали появляться сообщения о повышении на фоне его приема риска жизнеугрожающих инфекций, включая прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, представляющее собой тяжелое неврологическое заболевание вирусной этиологии.

Абатацепт представляет собой модулятор ко-стимуляции взаимодействия CD80 и CD86 на антиген-презентирующих клетках с CD28 на Т-лимфоцитах. Абатацепт модулирует ключевой ко-стимуляторный сигнал, который требуется для полной активации Т-лимфоцитов с экспрессирующимися на них CD28. Т-лимфоциты обнаруживаются в синовиальной оболочке у пациентов с ревматоидным артритом.

Активированные Т-лимфоциты являются звеном патогенеза ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний. Для полной активации Т-лимфоцитов требуется 2 сигнала, которые реализуются с участием АПК: идентификация специфического антигена рецепторами Т-клеток (1 сигнал); ко-стимуляторный сигнал, который обеспечивается за счет взаимодействия рецептора CD28 на Т-лимфоцитах и CD80/CD86 на АПК. Абатацепт специфически связывается с CD80/CD86, ингибируя этот ко-стимуляторный путь, что блокирует активацию Т-клеток.

Доказана эффективность препарата при псориазе.

В настоящее время проводятся исследования эффективности использования при ПА нового препарата – блокатора ФНО-альфа **цертолизумаба (пегол)** – подкожное введение пегилированных Fab фрагментов.

Новое поколение лекарственных средств, способных влиять на основные звенья иммунного воспаления, а именно патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, приводящую к синтезу цитокинов, большого количества аутоантител, ревматоидного фактора, представляют такие препараты, как абатацепт и ритуксимаб.

Абатацепт (Оренсия) представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc фрагментом иммуноглобулина G1 (IgG1) человека. Абатацепт селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер-дифференцировки 28 (CD28). Абатацепт специфически связывается с CD80 и CD86, селективно ингибируя этот путь. Установлено, что абатацепт в большей степени влияет на ответ неактивированных (наивных) Т-лимфоцитов, чем Т-лимфоцитов памяти.

В исследованиях *in vitro* и на моделях у животных показано, что абатацепт уменьшает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител и воспаление. *In vitro* абатацепт уменьшает активацию Т-лимфоцитов, о чем свидетельствует снижение пролиферации и выработки цитокинов в лимфоцитах человека (ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-2).

Ритуксимаб (Мабтера) - химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, пре-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских

лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена и поэтому не конкурирует за связывание с антителом. Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза.

Тоцилизумаб (Актемра) - рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁.

ИЛ-6 представляет собой один из основных провоспалительных цитокинов. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, участвующих в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза.

Появился новый биологический препарат для лечения среднетяжелой и тяжелой формы бляшечного псориаза – **Устекинумаб (Стелара)**, сочетающий в себе уникальный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо и удобство применения: подкожные инъекции 1 раз в 12 недель. Препарат, представляющий собой 100% моноклональные человеческие антитела, влияет на ИЛ-12 и ИЛ-23.

Эффективность, безопасность и переносимость устекинумаба при лечении среднетяжелых и тяжелых форм бляшечного псориаза изучались у 1996 пациентов в 2 мультицентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях III фазы PNOENIX 1 и PNOENIX 2. Данные исследований свидетельствуют о достижении индекса PASI 75 у пациентов, получавших устекинумаб, (очищение кожи на 75%, по сравнению с исходным состоянием) на 12 неделе (после 2-х инъекций), которое сохранялось не менее одного года при поддерживающей терапии каждые 12 недель.

Белимумаб (Бенлиста) - специфический ингибитор белка, стимулирующего В-лимфоциты (BLyS). BLyS – протеин естественного происхождения. Белимумаб блокирует связывание растворимого протеина

BLyS, который является фактором выживания В-клеток, с его рецепторами на В-клетках. Белимумаб не связывает непосредственно В-клетки, но, связывая BLyS, ингибирует выживание В-клеток, включая аутореактивные В-клетки, и сокращает дифференцировку В-клеток в продуцирующие иммуноглобулин клетки плазмы. Стимулятор В-лимфоцитов (BLyS, также известен как BAFF и TNFSF13), относящийся к лигандам семейства фактора некроза опухоли (ФНО), подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин. У пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдается избыточная экспрессия BLyS. Существует сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ (на основании национальной оценки безопасности эстрогенов при красной волчанке (the Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment) — индекса активности системной красной волчанки [SELENA-SLEDAI]) и уровнем BLyS в плазме крови.

Белимумаб является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG_λ, которое специфически связывается с растворимым BLyS человека и подавляет его биологическую активность. Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, но за счет связывания с BLyS белимумаб подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т.ч. аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин.

Несмотря на значительный арсенал биологических патогенетических средств для лечения ревматических заболеваний количество исследований в этой области неуклонно нарастает. Появляются новые препараты, обсуждаются вопросы их эффективности и безопасности. Неоспоримым является тот факт, что биологическая терапия является инновационной технологией, позволяющей добиться стойкой ремиссии при основных ревматических заболеваниях.

Частные вопросы терапии биологическими агентами, зарегистрированными в Республике Беларусь

Инфликсимаб обладает сочетанием симптоматического эффекта и предотвращения деструкции суставов, а также благоприятным профилем безопасности, улучшает качество жизни пациентов.

Эффективность и безопасность инфликсимаба делают его средством выбора для лечения тяжелых форм РА, резистентных к терапии стандартными базисными противовоспалительными средствами. Инфликсимаб обладает быстрым и значительным противовоспалительным эффектом, назначается в комбинации с метотрексатом, он эффективен как при раннем, так и при продолжительном РА. Инфликсимаб назначается пациентам с высокой активностью РА, рефрактерной к стандартной базисной терапии (метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом или их комбинацией) в полной терапевтической дозе на протяжении 3 месяцев, а также при наличии противопоказаний к назначению БПВП.

Показания для назначения инфликсимаба при РА: отсутствие эффекта от традиционной терапии («неприемлемая активность болезни»), т.е. отсутствие эффекта от лечения метотрексатом в максимально эффективной и переносимой дозе (до 20 мг/нед в течение 3 месяцев), а также неэффективность других базисных средств (при наличии противопоказаний для назначения метотрексата). Отсутствие эффекта («неприемлемая активность болезни») характеризуется наличием пяти и более припухших суставов, уровнем СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л. Данные признаки соответствуют величине DAS более 3,2.

Доказано, что комбинация «метотрексат + блокатор ФНО- α » более эффективна на протяжении 2-х летнего наблюдения за пациентами с РА, чем комбинация «метотрексат + глюкокортикоиды». Препараты, блокирующие ФНО- α , замедляют и/или останавливают рентгенологическое прогрессирование РА, даже при отсутствии клинического эффекта у некоторых пациентов. Лучшие клинические и рентгенологические результаты достигаются в тех случаях, когда препараты, блокирующие ФНО- α , используются в комбинации с традиционными базисными средствами.

Инфликсимаб при РА назначается в начальной дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно капельно однократно, затем через 2, 6 и 8 недель, далее каждые 8 недель внутривенно капельно, в течение 2 часов со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы со встроенным стерильным апиогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью. При РА лечение проводят в комбинации с метотрексатом. Для приготовления инфузионного раствора содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций и доводят общий объем до 250 мл 0,9% раствором NaCl. Во время введения инфликсимаба и в первые 2 часа после введения возможно развитие инфузионных реакций, для предотвращения которых вводятся антигистаминные средства и парацетамол. Назначение и введение

биологических препаратов должен проводить только врач-ревматолог, имеющий опыт работы с этими лекарственными средствами.

Продолжительность ответа на ФНО блокатор может достигать до 10 лет. Может наблюдаться потеря ответа на конкретный ФНО блокатор. В таких случаях пациенты могут заменить терапию другим ФНО блокатором, однако первичные неответчики на один ФНО блокатор имеют небольшой шанс ответить на второй препарат. При непереносимости первого ФНО блокатора можно рассчитывать на эффективность другого, но повышается риск интолерантности и ко второму ФНО блокатору. Оптимальный режим лечения пациентов при неэффективности ФНО блокаторов не обозначен.

При **ювенильном артрите** нет никаких доказательств о большей эффективности того или иного ФНО блокатора. Инфликсимаб эффективен в дозе 6 мг/кг в ряде рандомизированных клинических исследований. При сопутствующем увеите инфликсимаб и адалимумаб показали большую эффективность, чем этанерсепт. Ингибирование ФНО- α вносит вклад в восстановление скорости роста у детей. После применения препаратов, блокирующих ФНО- α , улучшается плотность костной ткани даже в случае неполного контроля над болезнью.

Инфликсимаб высокоэффективен при спондилоартритах (СпА) - АС, ПА, а также при болезни Бехчета, системных васкулитах (гранулематоз Вегенера, аортоартериит Такаясу, узелковый полиартериит, гигантоклеточный темпоральный артериит Хортона), синдроме Шегрена, системной склеродермии, идиопатических воспалительных миопатиях.

Инфликсимаб зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения АС. Драматическое улучшение (значительное уменьшение болей в позвоночнике, скованности или их полное исчезновение, существенное подавление активности воспалительного процесса) наступает уже после одной инфузии препарата. Наиболее эффективен инфликсимаб при аксиальной форме АС, которая практически не поддается терапии традиционными базисными средствами. У пациентов с АС, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг каждые 6 недель, через 24 недели отмечено значительное снижение уровня ИЛ-6, VEGF, и С-реактивного белка по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, принимавших плацебо.

Наилучшими «ответчиками» на проводимую терапию инфликсимабом оказались пациенты с исходно более высокими концентрациями ИЛ-6 и уровнем С-реактивного белка. Установлена зависимость между снижением концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови и уменьшением воспалительных

проявлений заболевания по данным МРТ. На фоне терапии инфликсимабом отмечено снижение концентраций MMP-3 и VEGF, а также увеличение уровня специфической для костной ткани щелочной фосфатазы (Bone Alkaline Phosphatase (BALP)).

Установлена отрицательная зависимость между уровнем MMP и концентрацией BALP, что позволяет предположить, что остеонеогенез при АС возникает при угасании воспаления и, по-видимому, является частью процесса выздоровления. Данное предположение подтверждается отсутствием у ингибиторов ФНО- α способности подавлять остеонеогенез, что продемонстрировано на модели АС у лабораторных животных. Использование этанерсепта у мышей с клиническими признаками заболевания приводит к снижению активности воспаления, но не противодействует остеонеогенезу. Данный факт объясняет результаты исследования, которое показало, что образование синдесмофитов у пациентов с АС не подавляется, несмотря на терапию блокаторами ФНО- α в течение 2 лет. Следовательно, максимально раннее купирование воспалительного процесса при АС, в том числе с помощью антицитокиновых препаратов, является необходимым условием для контроля над процессом остеонеогенеза.

Установлено не только симптом-модифицирующее, но и патогенетическое действие ингибиторов ФНО- α . С помощью МРТ удалось показать, что терапия анти-ФНО- α препаратами значительно уменьшает проявления воспалительного процесса в позвоночнике. При продолжительном лечении инфликсимабом удастся поддерживать состояние ремиссии на протяжении 3 и более лет. При отмене препарата и развитии обострения возобновление терапии вновь позволяет подавить активность воспалительного процесса. Инфликсимаб назначается в дозе 3 мг/кг массы тела внутривенно капельно однократно, затем через 2, 6 и 8 недель, далее каждые 8 недель. Продолжительность инфузии препарата 2 часа. Во время введения инфликсимаба и в первые 2 часа после введения возможно развитие инфузионных реакций, для предотвращения которых вводятся антигистаминные средства и парацетамол.

Показания к назначению инфликсимаба при АС (ASAS, 2003 г.):

1. Достоверный диагноз АС (по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.).
2. Сохранение активной фазы болезни на протяжении не менее 4 последних недель (BASDAI более 40 мм) и/или мнение эксперта о необходимости назначения препарата (экспертом считается ревматолог, имеющий опыт

работы в области АС и биологических препаратов, мнение эксперта основывается на клинических данных и оценке результатов лабораторного и инструментального обследования пациента).

3. Неэффективность предшествующей терапии.

Высокая стоимость биологических препаратов, наличие серьезных побочных эффектов, а также неопределенность долговременного болезнью-модифицирующего эффекта обуславливают жесткий отбор пациентов с АС для проведения терапии биологическими агентами. Предполагают, что предикторами эффективности применения анти-ФНО- α препаратов является исходно высокий уровень С-реактивного белка, небольшая продолжительность болезни, молодой возраст, низкий показатель BASFI, высокий уровень BASDAI.

Инфликсимаб зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения ПА. В ряде исследований был получен драматический результат уже в течение 7 дней после первой инфузии инфликсимаба. При ретроспективном 12-месячном наблюдении за пациентами, у которых после трех инфузий инфликсимаба была получена полная или частичная клинико-лабораторная ремиссия, она сохранялась в течение всего периода наблюдения. При данном заболевании инфликсимаб способствует нормализации дифференцировки кератиноцитов, уменьшению клеточной инфильтрации в коже и в суставах, подавлению неоангиогенеза. Исследования, посвященные изучению влияния инфликсимаба на основные проявления ПА, показали его высокую эффективность в отношении воздействия на воспалительный процесс в энтезах, влияния на костное ремоделирование, предотвращение рентгенологической прогрессии заболевания.

В рандомизированном контролируемом исследовании IMPACT эффективность препарата оценивалась у пациентов с активным ПА. В основной группе пациенты принимали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, в контрольной группе – плацебо. Длительность терапии составила 50 недель. Первые 16 недель исследование было двойным-слепым, а затем до конца исследования – открытым. В основной группе ACR20, 50 и 70 достигли 69%, 49% и 29% пациентов, а в контрольной группе – 8%, 0% и 0% соответственно. Положительная динамика индекса PASI наблюдалась в основной группе у 80,7% пациентов, в контрольной группе – у 36% пациентов. Инфликсимаб действовал на синовит и дерматит, энтезит и дактилит. Между группами пациентов, получающих изолированную терапию инфликсимабом и комбинированное лечение инфликсимабом и метотрексатом, различий по эффективности воздействия получено не было.

В исследовании IMPACT 2 (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) пролечено более 300 больных обследованы пациенты, прекратившие прием метотрексата и других базисных средств. В IMPACT 2 ответ по критериям ACR 20 был достигнут у 58% в группе пациентов, которые получали инфликсимаб и у 11% пациентов в группе плацебо. Положительная динамика по критериям PsACR была получена у 77% пациентов в основной группе и у 27% в группе плацебо. Динамика индекса PASI (PASI 75) была достигнута у 65% пациентов в основной группе и у 2% в контрольной группе. В целом снижении индекса PASI наблюдалось у 87% пациентов, пролеченных инфликсимабом. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба в отношении кожного и суставного синдромов. Рентгенологический контроль показал, что инфликсимаб приостанавливает прогрессирование структурных изменений в суставах. Отмечено положительное влияние препарата на дактилит и энтезопатии. Доказана способность инфликсимаба сдерживать рентгенологическое прогрессирование заболевания. Препарат в целом хорошо переносился пациентами. Редко возникали трансфузионные реакции, часто пациенты жаловались на головные боли, возникали респираторные инфекции, головокружение, гриппоподобный синдром, повышение артериального давления. Случаев туберкулеза не зарегистрировано.

Инфликсимаб обладает терапевтическим потенциалом у больных ПА, рефрактерных к традиционной противовоспалительной терапии (высокими дозами НПВП, ГК и базисными препаратами).

В исследовании Salavarani С. и соавт. назначали пациентам инфликсимаб в дозе 3 мг/кг на протяжении 30 недель. Спустя 2 недели от начала лечения состояние 67% пациентов соответствовало критериям ACR20 и ACR50. К этому периоду статистически значимой динамике подверглись такие показатели, как число болезненных суставов, число воспаленных суставов, интенсивность боли по ВАШ, глобальная оценка активности болезни пациентом и врачом, функциональный индекс HAQ и функциональный индекс Dougados, лабораторные тесты активности воспалительного процесса (СОЭ и С-реактивный белок). У больных разрешилась утренняя боль и скованность в позвоночнике, и на последующих этапах лечения не возобновлялась. Достоверному снижению подвергся и индекс PASI.

При оценке влияния инфликсимаба на рентгенологическое прогрессирование ПА в открытом 24-месячном исследовании, в котором больные получали инфузии инфликсимаба 5 мг/кг, оценивались многие

параметры патологического процесса, включая рентгенологическое прогрессирование по модифицированному методу Шарпа. К 26 неделе наблюдалось значительное улучшение практически всех параметров патологического процесса. К концу первого года непрерывной терапии критериям ACR70 соответствовали 66% пациентов, а к завершению исследования – 88,7%. Спустя 2 года от начала терапии у преобладающего большинства больных (62,5%) не наблюдалось прироста эрозий или нарастания сужения щели. Результаты этого исследования продемонстрировали, что инфликсимаб способен не только контролировать течение заболевания, но и приостанавливать рентгенологическое его прогрессирование.

В Российском исследовании оценено влияние инфликсимаба на симптомы относительно раннего ПА (средняя длительность болезни 2,8-3,7 года). Исследовали группы пациентов, которые принимали метотрексат (монотерапия 15 мг еженедельно), вторая группа принимала метотрексат (15 мг в неделю и инфликсимаб 5 мг\кг в стандартном режиме инфузий. Через 16 недель пациенты, получавшие комбинированную терапию продемонстрировали лучшие показатели по критериям ACR20/50/70, DAS28 и PASI75/90: 86%/73%/49%; 69%; 97%/71% соответственно, в то время как в группе получавших только метотрексат данные показатели составили 67%/40%/19%; 29%; 54%/29% соответственно. Результаты подтверждают тот факт, что раннее вмешательство с использованием биологических агентов (инфликсимаба) оказывает значительное влияние на активность болезни.

Инфликсимаб при ПА назначается в дозе 5 мг/кг массы тела внутривенно капельно однократно, затем через 2, 6 и 8 недель, далее каждые 8 недель. Продолжительность инфузии препарата 2 часа. Во время введения инфликсимаба и в первые 2 часа после введения возможно развитие инфузионных реакций, для предотвращения которых вводятся антигистаминные средства и парацетамол. Назначение и введение биологических препаратов должен проводить только врач-ревматолог, имеющий опыт работы с этими лекарственными средствами.

Показания к назначению инфликсимаба при ПА:

1. сохранение максимальной активности заболевания на протяжении 3 и более месяцев;
2. псориатический полиартрит с упорными экссудативными явлениями;
3. полиартритический вариант псориатического артрита;
4. вовлечении в патологический процесс осевого скелета;
5. различные варианты остеолита;

6. быстропрогрессирующее течение;
7. рефрактерный к терапии кожный синдром;
8. неэффективность или непереносимость других базисных препаратов (не менее 2) и их комбинаций;
9. неэффективность локальной терапии ГК активного артрита и энтезопатий;
10. острый передний увеит;
11. значительное нарушение функции суставов, а вследствие этого – качества жизни пациентов
12. рефрактерный к терапии генерализованный экссудативный, пустулезный и эритродермический псориаз;
13. выраженные системные проявления ПА, включая злокачественный вариант заболевания.

Показания к назначению инфликсимаба **при осевом варианте ПА** совпадают с показаниями к назначению инфликсимаба при АС (ASAS, 2003г.).

Инфликсимаб является относительно безопасным препаратом. При его использовании возможно развитие инфузионных реакций непосредственно во время введения препарата или в течение 1-2 часов после окончания введения.

Основные побочные эффекты инфликсимаба: аллергические реакции; симптомы поражения ЖКТ: тошнота, диарея, боли, нарушение функции печени и др.; симптомы поражения ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, депрессия; инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит; изменение кроветворения: гемоцитопения; конъюнктивит, кератоконъюнктивит и другие поражения глаз; со стороны кожи: нарушения пигментации, алопеция, онихомикоз, экзема, себорея, фурункулез и др.; со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, синусит; образование аутоантител, волчаночный синдром, обострение хронических инфекционных заболеваний.

Повторное применение препарата через 2-4 года после введения последней дозы у большинства пациентов сопровождается развитием аллергических реакций замедленного типа. Риск развития этих реакций в интервале 15 недель - 2 года неизвестен. Поэтому проведение повторного лечения с интервалом более 15 недель не рекомендуется.

Инфликсимаб может снижать иммунный ответ и предрасполагать больного к развитию оппортунистических инфекций вследствие угнетения ФНО-а. Поэтому больные с манифестными инфекциями должны быть

излечены до начала терапии. Лечение следует прекратить в случае развития у больного тяжелой инфекции или сепсиса. Поскольку выведение инфликсимаба происходит в течение 6 месяцев, больной в течение этого периода должен находиться под наблюдением врача.

Относительный дефицит ФНО-а, вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных больных. При развитии волчаночного синдрома и определении антител к ДНК лечение должно быть прекращено.

Женщины репродуктивного возраста в период терапии и в течение 6 месяцев после прекращения лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Препарат может оказывать влияние на иммунный статус плода. Грудное вскармливание разрешается не ранее чем через 6 месяцев после окончания лечения.

Специальные исследования по применению инфликсимаба у пожилых, а также у лиц с заболеваниями печени и почек не проводились.

Особое значение имеет профилактика туберкулезной инфекции, диссеминация которой является потенциально наиболее тяжелым осложнением терапии инфликсимабом:

☐ У всех пациентов до начала лечения инфликсимабом и уже получающих лечение этим препаратом следует провести кожную туберкулиновую пробу (реакцию Манту) и рентгенологическое исследование легких.

☐ Следует помнить, что у пациентов, уже получающих инфликсимаб, вследствие иммуносупрессии возможен «ложно–отрицательный» результат кожной пробы. За этими пациентами рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и динамическое рентгенологическое исследование легких.

☐ При наличии отрицательной кожной пробы исследование следует повторить через неделю (у 10–15% пациентов возможно обнаружение положительных результатов). При отрицательном результате повторного наличия возможно назначение инфликсимаба.

☐ При положительной кожной пробе (реакция $> 0,5\text{см}$), следует провести рентгенологическое исследование легких. При отсутствии рентгенологических изменений рекомендуется провести лечение изониазидом 300 мг и витамином В₆ в течение 9 мес. Через 1 мес. возможно назначение инфликсимаба.

☐ При положительной кожной пробе и наличии типичных признаков туберкулеза или кальцифицированных лимфатических узлов средостения (комплекс Гона) до назначения инфликсимаба необходимо провести не

менее чем 3–месячную терапию изониазидом и витамином В₆. При назначении изониазида у пациентов старше 50 лет необходимо динамическое исследование печеночных ферментов.

При появлении признаков вирусной или бактериальной инфекции (например, мочевых путей или бронхита), а также развитии застойной сердечной недостаточности лечение инфликсимабом должно быть прекращено. У пациентов, перенесших на фоне лечения инфликсимабом сепсис или оппортунистические инфекции, повторное назначение инфликсимаба противопоказано.

Противопоказания для введения инфликсимаба: гиперчувствительность к мышиному белку, застойная сердечная недостаточность, ВИЧ, вирусные гепатиты, септические состояния, туберкулез, хронические инфекционные процессы (пиелонефрит, остеомиелит и др.), злокачественные опухоли, беременность, лактация.

Биосимиляр инфликсимаба – препарат **Фламмэгис** зарегистрирован в РБ 04.03.2013 (регистрационное удостоверение №10095/13). По результатам исследований PLANETRA (при ревматоидном артрите) и PLANETAS (при анкилозирующем спондилите) доказана полная эквивалентность инфликсимабу по фармакокинетике, эффективности, безопасности и иммуногенности препарата. Препарат выгодно отличается более низкой ценой, а также многокомпонентная программа поддержки пациентов, разработанная компанией **Egis**.

Показаниями к назначению препарата **Хумира** являются среднетяжелый и тяжелый активный **РА** (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами); активный **ПА** (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами); активный **АС**; болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба; хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия, и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными; ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Хумира противопоказана при инфекционных заболеваниях, в том числе, при туберкулезе; при беременности и лактации; в детском и подростковом возрасте, кроме пациентов в возрасте от 13 до 17 лет с

ювенильным идиопатическим артритом; при хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по NYHA; при повышенной чувствительности к адалимумабу и любым его компонентам. Препарат следует с осторожностью назначать при демиелинизирующих заболеваниях. Не допускается совместный прием хумиры с анакинрой или абатацептом.

Главным клиническим исследованием по адалимумабу является исследование ATLAS, результаты которого убедительно свидетельствуют об эффективности препарата, что подтверждается значимой положительной динамикой таких показателей, как боль и скованность в позвоночнике, число болезненных энтезов, функциональная недостаточность, BASDAI, уровень С-реактивного белка. Первые признаки улучшения состояния пациентов наступали на 2 неделе от начала лечения, максимальный эффект наблюдался через 8-12 недель приема препарата. Отмечено отсутствие динамики таких показателей, как тест Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки, расстояние «затылок-стена». Не доказана эффективность использования препарата у пациентов, имеющих поражение периферических суставов.

Чрезвычайно важным вопросом является эффективность применения блокаторов ФНО- α у пациентов с ранним АС, при наличии активного воспалительного процесса, но без рентгенологического подтверждения патологических процессов в осевом скелете.

Проведено исследование эффективности использования адалимумаба у пациентов с ранним АС. В ходе исследования в течение 12 недель критерии ASAS40 были достигнуты у 54% пациентов по сравнению с 12% в группе лиц, получавших плацебо.

В подгруппе пациентов с длительностью болезни менее 3 лет ответ по критериям ASAS40 был достигнут у 80%. Сходные результаты получены при лечении пациентов с АС продолжительностью менее 3 лет инфликсимабом. Частичная ремиссия в этом исследовании была достигнута у 55% пациентов.

Эффективность адалимумаба при ПА доказана в рандомизированном контролируемом исследовании ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis trials). Показана эффективность препарата в отношении суставного и кожного синдромов, функциональной активности, качества жизни, торможения рентгенологической прогрессии и слабости.

Двухлетнее наблюдение за пациентами установило влияние адалимумаба на синдромы заболевания по критериям ACR и PASI, а также торможение рентгенопрогрессии. В недавнем исследовании изучена эффективность комбинированной терапии адалимумабом 40 мг подкожно еженедельно и циклоспорина в дозе 3 мг\кг в день по сравнению с

монотерапией каждым из агентов комбинации. Каждый из препаратов отдельно и комбинация показали одинаковый эффект в отношении кожи. Однако суставной синдром купировался гораздо лучше при комбинированной терапии.

Рекомендуется использовать препарат в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Через 6 месяцев ответ по критериям ACR 20 был достигнут у 57% пациентов в группе адалимумаба и у 15% пациентов в группе плацебо. Динамика индекса PASI (PASI 50) отмечена у 75% пациентов в основной группе, получающих адалимумаб и у 12% пациентов в группе плацебо. Адалимумаб сдерживает рентгенологическое прогрессирование заболевания, улучшает показатели качества жизни, хорошо переносится пациентами. Часто возникает постинъекционная реакция в месте введения препарата, которая проходила самостоятельно. Редко возникало транзитное повышение активности АЛАТ, связанное с дополнительными причинами (употребление алкоголя, других гепатотоксичных веществ). Случаев усиления псориаза не было.

Инфликсимаб и адалимумаб не отличаются как по эффективности, так и по безопасности.

Хумира при РА, АС и ПА назначается подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. При назначении Хумиры терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумиры до 40 мг 1 раз в неделю. Некоторые пациенты могут не отвечать на терапию Хумирой в течение первых 4-х недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если не отмечается терапевтический эффект в течение этого периода.

При хроническом бляшечном псориазе начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза – по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы.

При ювенильном идиопатическом артрите детям в возрасте от 13 до 17 лет назначают по 40 мг 1 раз в 2 недели. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Хумиру вводят подкожно в область бедра или живота. Перед введением следует осмотреть раствор на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета.

При введении возможны следующие **побочные эффекты**:

-инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, герпетическая инфекция, грипп, поверхностная грибковая инфекция; нечасто - сепсис, суставная и раневая инфекции, абсцесс, инфекция кожи, пустулезная сыпь, инфекция зубов и пародонта, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и глотки;

-новообразования (нечасто - папиллома кожи);

- со стороны системы кроветворения: часто - анемия, лимфопения; нечасто - лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения;

-со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности, сезонная аллергия;

-со стороны обмена веществ: нечасто - гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, повышение или снижение массы тела;

-со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головная боль, головокружение, парестезии; нечасто - депрессия, тревожные расстройства (включая нервозность и ажитацию), бессонница, спутанность сознания, извращение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, невралгия, тремор, невропатия;

-со стороны органов чувств: нечасто - конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность и звон в ушах;

-со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - артериальная гипертензия; нечасто - приливы, гематомы, тахикардия, ощущение сердцебиения;

-со стороны дыхательной системы: часто - кашель, боль в горле, заложенность носа; нечасто - одышка, астма, дисфония, легочная крепитация, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева;

-со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта; нечасто - рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровотечение, везикулезная сыпь

в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит (в т.ч. афтозный);

-дерматологические реакции: часто - сыпь (включая эритематозную и зудящую), кожный зуд, выпадение волос; нечасто - макулярная или папулезная сыпь, сухость кожи, потливость, ночные поты, экзема, дерматит, псориаз, крапивница и др.;

-со стороны костно-мышечной системы: нечасто - артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, отечность суставов, синовит, бурсит, тендинит;

-со стороны мочеполовой системы: нечасто - гематурия, дизурия, никтурия, поллакиурия, боль в области почек, меноррагия;

-со стороны организма в целом: часто - повышенная утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром; нечасто - повышение температуры тела, чувство жара, озноб, боль в грудной клетке, ухудшение заживления ран.

Могут развиваться местные реакции: очень часто - боль, отек, гиперемия, зуд в месте инъекции. Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение активности печеночных ферментов (включая АЛТ и АСТ); нечасто - повышение уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение АЧТВ, снижение уровня калия в крови, образование аутоантител, появление белка в моче.

Ритуксимаб (Мабтера) в ревматологии показан при РА (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО-α). Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. Противопоказан препарат при гиперчувствительности к ритуксимабу или любому компоненту препарата, а также к белкам мыши; при острых инфекционных заболеваниях; выраженном первичном или вторичном иммунодефиците. Мабтеру не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, Мабтеру не следует применять в период кормления грудью.

Ритуксимаб при первоначальной терапии вводят в дозе 1000 мг внутривенно капельно, медленно, через 30 мин после внутривенного введения метилпреднизолона 100 мг, 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии. Повторное

применение возможно через 6-12 месяцев и более после первого курса терапии; 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс - 2 инфузии.

Ритуксимаб вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Нельзя вводить внутривенно болюсно или в виде внутривенных инъекций. Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч. Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед каждой инфузией ритуксимаба необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если ритуксимаб не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей кортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикоиды.

При РА ритуксимаб в комбинации с метотрексатом существенно снижает активность заболевания. Клинический эффект не менее 20% по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР20) по сравнению с монотерапией метотрексатом отмечен у большинства больных, независимо от титра ревматоидного фактора, возраста, пола, площади поверхности тела, расы, предшествующей терапии и активности заболевания. Клинически и статистически значимое улучшение при терапии ритуксимабом отмечено в отношении всех критериев АКР: числа отекающих и болезненных суставов, болевого индекса, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, наряду с улучшением общей оценки эффективности лечения по мнению врача и пациента, оценки интенсивности боли по мнению пациента, индекса степени потери трудоспособности.

Ритуксимаб существенно снижает индекс активности заболевания DAS28. Хороший и умеренный ответ по критериям EULAR был достигнут у значительно большего числа пациентов при назначении Мабтеры с метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом. Пациенты, получившие терапию препаратом Мабтера, отмечали значительное улучшение индекса нетрудоспособности (по опроснику оценки здоровья – HAQ-DI), слабости (FACIT-F) и улучшение как физических, так и психических показателей по опроснику SF-36. При назначении ритуксимаба отмечается значительное снижение концентрации ревматоидного фактора (диапазон 45-64%). Концентрация иммуноглобулинов, количество лимфоцитов, лейкоцитов оставались в пределах нормальных значений, за исключением проходящего снижения

количества лейкоцитов в течение первых четырех недель от начала терапии. При назначении Мабтеры в комбинации с метотрексатом пациентам с неадекватным ответом на терапию ингибиторами фактора некроза опухолей (ФНО- α) отмечалось значительное уменьшение прогрессирования структурных изменений в суставах (по данным рентгенологических исследований) по сравнению с монотерапией метотрексатом. Рентгенологическое прогрессирование оценивалось по модифицированному методу Шарпа с подсчетом количества эрозий и степени сужения суставной щели.

При введении ритуксимаба возможны инфузионные реакции, частоту и тяжесть которых снижает премедикация глюкокортикоидами. В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности немедленного типа при внутривенном введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и кортикостероидные препараты.

В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда, которые наблюдались у больных с неходжкинской лимфомой. В связи с возможным увеличением риска инфекционных осложнений.

Ритуксимаб не следует назначать пациентам с острой инфекцией или выраженным иммунодефицитом. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата у пациентов с хронической инфекцией или при наличии условий, предрасполагающих для развития серьезных инфекций. При возникновении инфекционного осложнения следует назначить соответствующую терапию. Перед применением ритуксимаба следует изучить вакцинальный статус пациента и действовать согласно соответствующим рекомендациям. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться.

Показанием к применению препарата **Тоцилизумаб (Актемпра)** в ревматологии является РА со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Противопоказания к применению препарата **Актемра**: активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат при рецидивирующих инфекциях в анамнезе, сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (в т.ч. дивертикулит, сахарный диабет), при заболеваниях печени в активной фазе или при печеночной недостаточности, при нейтропении, вирусном гепатите, демиелинизирующих заболеваниях.

Тоцилизумаб (Актемра) вводят в стандартной дозировке внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение как минимум 1 часа, 1 раз в 4 недели. Препарат разводят до 100 мл стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в асептических условиях. Не рекомендуется увеличение дозы более 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела более 100 кг.

Побочное действие: профиль безопасности тоцилизумаба изучался в 5 двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследованиях III фазы и в их открытых расширенных исследованиях.

Наиболее часто наблюдались следующие побочные действия:

- инфекции (инфекции верхних дыхательных путей; флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex типа 1 и Herpes zoster);
- со стороны пищеварительной системы (боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, повышение активности печеночных трансаминаз, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина);
- со стороны ЦНС (головная боль, головокружение);
- со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение АД);
- со стороны дыхательной системы (кашель, одышка);
- со стороны органа зрения (конъюнктивит);
- со стороны мочевыделительной системы (нефролитиаз);
- со стороны эндокринной системы (гипотиреоз);
- со стороны обмена веществ (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия);
- со стороны системы кроветворения (лейкопения, нейтропения);
- дерматологические реакции (сыпь, зуд, крапивница);
- инфузионные реакции;
- иммуногенность.

Тоцилизумаб применяется при РА и ЮРА, вторичном амилоидозе при РА и ЮРА, гигантоклеточном темпоральном артериите, аортоартериите Такаясу, ревматической полимиалгии, ANCA ассоциированном васкулите/гломерулонефрите, криоглобулинемическом васкулите,

ревматоидном васкулите, болезни Бехчета, рецидивирующем полихондрите, полимиозите, системном склерозе, увеите, спондилоартритах.

Эффективность тоцилизумаба как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом или базисными противовоспалительными препаратами, в отношении уменьшения субъективных и объективных признаков ревматоидного артрита оценивалась в 5 рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых клинических исследованиях. Во всех исследованиях клинический эффект 20%, 50% и 70% по критериям Американской Коллегии Ревматологов через 6 месяцев отмечался статистически значимо чаще при терапии тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг, чем при терапии препаратами сравнения, независимо от наличия или отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), усиливался в течение всего курса лечения и сохранялся более 3 лет в продолжающихся открытых расширенных исследованиях.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, значительные улучшения отмечались в отношении всех критериев АКР (число болезненных и припухших суставов, улучшение общей оценки эффективности лечения по мнению врача и пациента, степень функциональных нарушений по данным опросника HAQ, оценка выраженности болевого синдрома, показатели С-реактивного белка) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + метотрексат/БПВП.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижался индекс активности заболевания по шкале DAS28 (Disease activity score) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо + БПВП. Число пациентов, достигших клинической ремиссии ($DAS28 < 2,6$) на 24 неделе, было значительно больше в группе терапии тоцилизумабом (28-34%) по сравнению с контрольной группой (1-12%). К 52 неделе терапии число пациентов, достигших $DAS28 < 2,6$, увеличивается до 47% по сравнению с 33% на 24 неделе терапии.

У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/метотрексатом в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение общего индекса Sharp равное нулю или менее) по сравнению с 67% пациентами, получавшими плацебо/метотрексат. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии (83%). У 93% пациентов отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (монотерапия или сочетание с БПВП), по сравнению с теми, кто получал метотрексат/БПВП, наблюдалось клинически значимое улучшение физической функции (HAQ-DI), снижение утомляемости (по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости FACIT-Fatigue), а также улучшение как показателей физического, так и показателей психического здоровья по опроснику SF-36.

Отмечена большая эффективность тоцилизума при периферических, чем при аксиальных СпА. Препарат назначают при неэффективности блокаторов ФНО α .

Заклячая руководство, необходимо процитировать Е.Л. Насонова и Д.В. Горячева (2011 г.): «В настоящее время показано, что применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях обладает **высокой эффективностью и допустимым риском** развития нежелательных эффектов. Основным препятствием широкого применения генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике является **проблема их высокой стоимости**».

СОДЕРЖАНИЕ

Общие представления о биологической терапии, механизмы действия основных препаратов.....	3
Основные генно-инженерные базисные препараты: характеристика, патогенетические эффекты.....	7
Частные вопросы терапии биологическими агентами, зарегистрированными в Республике Беларусь.....	14

Учебное издание

Кундер Елена Владимировна
Тябут Тамара Дмитриевна
Буглова Анна Евгеньевна
Пристром Андрей Марьянович
Руцкая Татьяна Александровна
Рачок Светлана Михайловна
Казаков Сергей Алексеевич
Михно Мария Михайловна
Пырочкин Александр Владимирович
Башлакова Надежда Анатольевна

**ГЕННО-ИНЖЕНЕРНАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ
В РЕВМАТОЛОГИИ**
Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е.В. Кундер

Подписано в печать 25. 04. 2013. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 2,13. Уч.- изд. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ 137.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

