

Применение нового генно-инженерного биологического препарата тоцилизумаб в лечении ревматоидного артрита

Е.Л. Насонов, Е.Ю. Панасюк
НИИ ревматологии РАМН, Москва

Результаты клинических исследований доказали эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) как в виде монотерапии, так и в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами. Установлено, что терапия ТЦЗ значительно уменьшает клинические проявления РА, улучшает функцию суставов и качество жизни пациентов, а также сдерживает деструкцию суставов и рентгенологическое прогрессирование болезни. Отмечено, что ТЦЗ продемонстрировал хорошие результаты в лечении пациентов с длительным течением заболевания и неэффективностью ингибиторов ФНО α в анамнезе.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

Контакты: Евгений Львович Насонов nasonov@irramn.ru

USE OF THE NEW GENETIC ENGINEERING BIOLOGICAL AGENT TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

E.L. Nasonov, E.Yu. Panasyuk

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Clinical trials have provided evidence for the efficacy of tocilizumab (TCZ) used alone and in combination with basic anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis (RA). TCZ therapy has been found to considerably alleviate the clinical manifestations of RA, improves joint function and quality of life, and retards joint destruction and radiographic disease progression. TCZ has been noted to demonstrate good results in the treatment of patients with the prolonged disease and a history of inefficient tumor necrosis factor- α inhibitors.

Key words: rheumatoid arthritis, genetic engineering biological agents, tocilizumab.

Contact: Evgeni Lvovich Nasonov nasonov@irramn.ru

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА в популяции составляет от 0,5 до 1% [1]. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующий характер, что приводит к ограничению трудоспособности у 90% больных через 10—15 лет после начала болезни, а 1/3 пациентов становятся инвалидами.

В патогенезе РА определенную роль играют провоспалительные цитокины, в том числе фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкины (ИЛ) 1 и 6.

Для лечения РА традиционно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Раннее назначение БПВП в адекватных дозах, применение комбинированной терапии (2—3 базисных препарата) позволяют контролировать заболевание, уменьшать клинические проявления и улучшать качество жизни пациентов. Однако существуют проблемы терапии РА, связанные с непереносимостью некоторых препаратов или плохой переносимостью высоких доз БПВП, рефрактерностью к лечению в целом. Развитие побочных реакций на терапию также ограничивает возможность проведения лечения в полном объеме.

За последнее десятилетие в ревматологию пришло новое поколение препаратов, которые получили название генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Используемые в настоящее время ГИБП ингибируют действие цитокинов (ФНО α , или ИЛ 1) либо ограничивают функцию В-лим-

фоцитов или костимуляцию Т-лимфоцитов. Еще одна мишень для антицитокиновой терапии — это ИЛ 6, многофункциональный цитокин, который продуцируется множеством клеток, включая лимфоциты, моноциты, фибробласты. ИЛ 6 вовлечен в ряд процессов, таких как активация Т-клеток, синтез в печени белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А и др.), стимуляция роста и дифференцировки клеток-предшественников гемопоэза, остеокластов, пролиферация печеночных, кожных и нервных клеток, стимуляция костного и жирового метаболизма. ИЛ 6 связывается с одноименными рецепторами, которые находятся на поверхности клеток (мембранные рецепторы) и в виде растворимой формы [2]. Тоцилизумаб (ТЦЗ) — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецепторами ИЛ 6 и подавляет каскад воспалительных реакций, вызванный ИЛ 6. Таким образом, действие ТЦЗ распространяется не только на сустав и хрящ, но и на организм в целом, блокируя основные клинические эффекты ИЛ 6 — лихорадку, воспаление, анемию, остеопороз, атеросклероз.

В результате проведения многочисленных клинических исследований ТЦЗ (с участием около 5000 пациентов с РА) были сделаны следующие выводы:

- при внутривенном введении препарата в дозе 4 или 8 мг/кг отмечено уменьшение признаков и симптомов активного РА;
- монотерапия ТЦЗ (4 и 8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия метотрексатом — МТ (DAS 28), и различия достоверны уже через 4 нед лечения;

- доза ТЦЗ 8 мг/кг была эффективнее, чем доза 4 мг/кг: частота EULAR-ремиссии ($DAS < 2,6$) в группах больных, получивших ТЦЗ в дозе 8 мг/кг, составила 30,1; 43,1; 34 и 47% (по данным исследований RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE соответственно), в группах получавших ТЦЗ в дозе 4 мг/кг — 7,6 и 30% (RADIATE, LITHE), в то время как в группе плацебо + МТ — 1,6; 1,6; 12 и 8% (RADIATE, SATORI, AMBITION, LITHE соответственно);

- эффективность ТЦЗ не зависела от возраста пациентов, длительности заболевания, наличия ревматоидного фактора;

- отмечено нарастание эффективности комбинированной терапии ТЦЗ + МТ по сравнению с МТ через 24 и 52 нед лечения [3];

- у 55,3% пациентов ремиссия ($DAS < 2,6$) сохранялась на протяжении 5 лет наблюдения в исследовании STREAM;

- по данным исследования SAMURAI, ТЦЗ замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания к 24-й неделе лечения и в большей степени — к 52-й неделе [4].

ТЦЗ разрешен к применению в странах Европейского сообщества и ряде других стран (в том числе в России с 2009 г.) в комбинации с БПВП и в виде монотерапии для лечения РА умеренной и выраженной степени активности у взрослых пациентов. В Японии препарат разрешен для лечения полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита, системного варианта ювенильного идиопатического артрита и болезни Кастельмана.

Рекомендации по ведению пациентов при длительном применении ТЦЗ

В России зарегистрирована к применению доза 8 мг/кг. Препарат разводят 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида в соответствии с инструкцией. Объем инфузионного раствора составляет 100 мл, его вводят внутривенно в течение 1 ч. Перед инфузией премедикация не требуется.

Противопоказания для назначения ТЦЗ:

- гиперчувствительность к ТЦЗ, любому компоненту препарата;

- активные инфекционные заболевания бактериального, вирусного, грибкового, микобактериального или другого происхождения (перед назначением ТЦЗ для исключения активного/латентного туберкулеза проводится проба Манту и рентгенография органов грудной клетки);

- беременность и период лактации;

- уровни АЛТ и АСТ более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН);

- абсолютное число нейтрофилов $< 2 \cdot 10^9$ /л;

- абсолютное число тромбоцитов $< 100 \cdot 10^3$ /мкл;

- иммунизация живой/ослабленной вакциной за 4 нед до применения ТЦЗ.

Разрешается назначение ТЦЗ пациентам с рецидивирующими инфекциями, кишечными язвами в анамнезе при условии постоянного контроля за их состоянием, как и при наличии сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к развитию инфекций (дивертикулит, сахарный диабет и др.).

Применение с другими препаратами

Как было отмечено выше, ТЦЗ более эффективен в сочетании с БПВП (чаще с МТ), чем в монотерапии. Промонстрирована эффективность ТЦЗ у пациентов с неадекватным ответом на применение ингибиторов ФНО α (исследование RADIATE). Терапия ТЦЗ может быть начата, если пациент прекратил лечение ингибиторами ФНО α в следующие сроки:

- этанерцепт ≥ 2 нед;

- инфликсимаб ≥ 8 нед;

- адалимумаб ≥ 8 нед.

Не следует назначать биологические препараты одновременно, так как отсутствует опыт применения ТЦЗ совместно с ингибиторами ФНО α и другими ГИБП.

Оценка безопасности

В период применения ТЦЗ следует мониторировать следующие параметры крови: уровень АСТ, АЛТ, абсолютное число нейтрофилов и тромбоцитов. Транзиторное повышение уровня АСТ и АЛТ более чем в 3 раза на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и БПВП наблюдалось у 6,5% пациентов, на фоне монотерапии — у 2,1%, повышение этих показателей более чем в 5 раз — у 1,4 и 0,7% соответственно. Данные изменения не были связаны с клинически значимым повышением уровня билирубина. Каких-либо повреждений печени на фоне применения ТЦЗ за период клинических наблюдений не отмечено. Рекомендовано оценивать уровень АСТ и АЛТ с 4-й по 8-ю неделю после начала терапии ТЦЗ, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Повышение уровня АСТ или АЛТ $> 3-5$ ВГН требует прерывания лечения и повторного исследования показателей печеночных ферментов. При снижении уровня АСТ/АЛТ < 3 ВГН терапия может быть возобновлена в дозе 4 или 8 мг/кг. Снижение числа нейтрофилов $< 1 \cdot 10^9$ /л отмечено у 3,4%, а $< 0,5 \cdot 10^9$ /л — у 0,3% получавших ТЦЗ и БПВП без явной связи с развитием серьезных инфекций. Не следует применять ТЦЗ при снижении уровня нейтрофилов $< 0,5 \cdot 10^9$ /л.

Частота серьезных инфекций на фоне применения ТЦЗ составила 4,6 на 100 пациентов-лет [5]. Наиболее частым побочным эффектом при применении ТЦЗ являются респираторные инфекции, отмечены пневмонии, дивертикулит, септический артрит, гастроэнтерит. Выявлены случаи Herpes zoster, но не установлена их связь с применением ТЦЗ. Описаны 2 случая развития туберкулезной инфекции у больных РА, получавших ТЦЗ 1,5 и 2 года [6].

Повышение уровня липидов в сыворотке крови отмечалось во всех приведенных исследованиях. Установлено, что повышение уровня общего холестерина, ЛПВП, триглицеридов не влияло на индекс атерогенности, при этом не выявлено случаев сердечно-сосудистых нарушений. Больным с изначально повышенным уровнем липидов рекомендуется назначение статинов.

Инфузионные реакции

Эти реакции возникают во время инфузии или в течение 24 ч после нее. Инфузионные реакции отмечались у получавших ТЦЗ в 7% случаев против 5% у получавших БПВП, не требовали лечения и были слабо или умеренно выраженными (эпизоды повышения АД, головная боль, кожные реакции в виде сыпи, зуда, крапивницы).

Анафилактические реакции развились у 0,2% пациентов и чаще отмечались при применении дозы 4 мг/кг, чем 8 мг/кг. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, потребовавшие отмены ТЦЗ, выявлены при проведении первых инфузий (со 2-й по 5-ю) у 0,3% пациентов [7]. Последующие инфузии не сопровождалась побочными реакциями. Антитела к ТЦЗ были выявлены у 46 (1,6%) из 2876 пациентов, у 6 из которых имела место реакция гиперчувствительности.

Таким образом, результаты клинических исследований доказали эффективность ТЦЗ в виде как монотера-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

пии, так и комбинации с БПВП у пациентов с РА. Установлено, что ТЦЗ позволяет значительно уменьшить клинические проявления заболевания, улучшить функцию суставов и качество жизни пациентов. Выявлен еще один важный результат терапии ТЦЗ — препарат сдерживает деструкцию суставов, тормозит рентгенологическое прогрес-

сирование РА. Более того, ТЦЗ продемонстрировал значительный успех в лечении пациентов с длительным течением заболевания и с неэффективностью ингибиторов ФНО α в анамнезе.

В обозримом будущем ТЦЗ может занять достойное место среди лекарственных препаратов для лечения РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., ГЭОТАР-Медиа, 2008;290—331.
2. Smolen A., Rubbert-Roth A., Ramos-Remus C. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:907—13.
3. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемы) при ревматоидном артрите. Науч.-практич ревматол 2009;3(прил.):18—34.
4. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162—7.
5. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. I):i2—i29.
6. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamanaka K. et al. Safety profile of tocilizumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis — incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):335.
7. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf> (Accessed 2009 Mar23).

Инфликсимаб: на все ли вопросы получены ответы за 10 лет?

Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные о клинической эффективности инфликсимаба, его влиянии на внесуставные проявления ревматоидного артрита — васкулит, ревматоидные узлы, сердечнососудистую патологию. Обсуждаются причины снижения эффекта терапии и возможности ее коррекции путем увеличения дозы либо уменьшения интервала между инфузиями.

Ключевые слова: инфликсимаб, ревматоидный артрит.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

INFLIXIMAB: HAVE ALL QUESTIONS BEEN ANSWERED FOR 10 YEARS?

R.M. Balabanova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper provides evidence for the clinical efficacy of infliximab, its effect on the extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis—vasculitis, rheumatoid nodules, and cardiovascular pathology. It discusses reasons for the lower effect of therapy and the possibilities of its correction, by increasing the dose of the agent or reducing an infusion interval.

Key words: infliximab, rheumatoid arthritis.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

В конце прошлого — первой decade настоящего столетия произошли буквально революционные изменения в понимании как патогенеза, так и тактики лечения наиболее распространенного аутоиммунного хронического заболевания суставов — ревматоидного артрита (РА). Тем не менее остается открытым вопрос: когда и по какой причине взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов приводит к развитию заболевания, что считать точкой отсчета начала болезни?

Пациент обращается к врачу уже с клиническими проявлениями артрита, которые являются результатом нарушения баланса биологических молекул, ответственных за сохранение гомеостаза в организме человека. Для РА характерен перевес в сторону продукции провоспалительных цитокинов,

среди которых наиболее агрессивным является фактор некроза опухоли α (ФНО α). Спектр его влияния в организме человека достаточно широк: стимуляция выработки других провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, — молекул адгезии, острофазовых белков (СРБ, амилоидного); стимуляция неона ангиогенеза, синтеза остеокластов; формирование паннуса; синтез металлопротеаз и др. [1, 2].

Естественным явилось стремление исследователей создать препарат, блокирующий действие ФНО α . Первым таким препаратом, не потерявшим значение до настоящего времени, является инфликсимаб (Ремикейд) — химерное моноклональное антитело, состоящее из мышиного Ig вариабельного региона с антиФНО α специфичностью и человеческой Ig-константой IgG1-подкласса.