НОВОСТИ

Современные аспекты анти-ФНО-терапии ревматических заболеваний. Голимумаб

По данным 2010 г., абсолютное число пациентов с болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации, включая ревматоидный артрит – РА (276,9 тыс.), анкилозирующий спондилит – АС (39,8 тыс.) и псориатический артрит – ПсА, увеличилось на 33% по сравнению с 2000 г. [Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Науч-практ ревматол 2012;3:10–2].

Изучение РА, АС и ПсА способствовало идентификации фактора некроза опухоли α (ФНОα) как основного воспалительного медиатора, который не только оказывает прямое «провоспалительное» и деструктивное действие в отношении всех компонентов сустава, но и индуцирует синтез других «провоспалительных» цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1, 6, 8 и др. Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов действия этого фактора в форме инъекционных лекарственных средств явились важнейшим достижением последних лет в лечении этих заболеваний.

Голимумаб (Симпони®) – это человеческое моноклональное антитело, которое, как и инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цетролизумаба пэгол, относится к классу ингибиторов ФНОα. Особенностями голимумаба являются его высокая аффинность к ФНОα и стабильность. Это позволяет назначать его подкожно один раз в месяц в фиксированной дозе 50 мг в растворе объемом 0,5 мл с использованием специально разработанной шприц-ручки/аутоинжектора SmartJect или предварительно заполненного одноразового стеклянного шприца. Последний оснащен механизмом автоматического погружения иглы в корпус шприца сразу после инъекции. Особенность дозирования и лекарственная форма голимумаба призваны сделать использование препарата максимально удобным для пациентов и врачей.

Для изучения эффективности и безопасности голимумаба была инициирована программа международных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований III фазы с участием пациентов с РА, АС и ПсА. Запланированная продолжительность исследований составляет 5 лет, в настоящее время опубликованы данные наблюдения пациентов до 2 лет.

• GO-FORWARD. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 444 взрослых пациентов с РА с активным течением несмотря на лечение метотрексатом, которые ранее не получали ингибиторы ФНОα.

• GO-BEFORE. Международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 637 пациентов с РА с активным течением, которые ранее не получали лечение метотрексатом.

• GO-AFTER. Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 461 взрослого пациента с РА с активным течением, несмотря на предшествующее лечение ингибитором ФНО (адалимумабом, этанерцептом, инфликсимабом).

• GO-RAISE. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 405 взрослых пациентов с АС с активным течением, несмотря на получение базисной противовоспалительной терапии и/или терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

• GO-REVEAL. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с участием 356 взрослых пациентов с ПсА с активным течением, несмотря на получение базисной противовоспалительной терапии или терапии НПВП.

По результатам опубликованных данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях, можно сделать следующие выводы [Насонов Е.Л., Эрдес Ш.Ф., Коротаева Т.В., Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю. Науч-практ ревматол 2012;52(Прил 3):1–29]:

1. При РА у пациентов, получавших или не получавших ранее лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или ингибиторами ФНОα, комбинация голимумаба с метотрексатом достоверно эффективнее комбинации плацебо с метотрексатом по показателям частоты и выраженности ответа на терапию, включая качество жизни и рентгенологическое поражение суставов. Кроме того, у пациентов, которых в соответствии с протоколами исследований переводили с плацебо на голимумаб через 24 нед терапии, показатели эффективности приближались к показателям пациентов, изначально получавших лечение голимумабом в комбинации с метотрексатом. В исследовании GO-BEFORE было достоверно показано замедление рентгенологического прогрессирования поражения суставов при использовании комбинации голимумаба и метотрексата.

а. По результатам исследования GO-AFTER голимумаб вошел в список препаратов, рекомендованных EULAR в 2010 г. для назначения у пациентов, у которых была показана неэффективность или непереносимость других ФНОα.

2. При активном ПсА у пациентов, получавших БПВП и НПВП, го-

лимумаб был достоверно более эффективен по сравнению с плацебо по показателям частоты и выраженности ответа как со стороны поражения суставов, так и со стороны кожных проявлений заболевания, включая качество жизни и рентгенологическое поражение суставов. Кроме того, у пациентов, которых в соответствии с протоколами исследований переводили с плацебо на голимумаб через 24 нед терапии, показатели эффективности приближались к показателям пациентов, изначально получавших лечение голимумабом. В исследовании было показано, что голимумаб достоверно замедляет рентгенологическое прогрессирование поражения суставов.

3. При АС у пациентов, получавших НПВП и/или БПВП, голимумаб был достоверно более эффективен по сравнению с плацебо по показателям частоты и выраженности ответа, включая качество жизни и радиологические признаки воспаления. Кроме того, у пациентов, которых в соответствии с протоколами исследований переводили с плацебо на голимумаб через 24 нед терапии, показатели эффективности приближались к показателям пациентов, изначально получавших лечение голимумабом.

4. Безопасность голимумаба по показателю частоты нежелательных явлений соответствовала данным, полученным в ходе клинических исследований класса ингибиторов ФНОα в целом.

Заключение

Принимая во внимание доказанную эффективность голимумаба (Симпони®), а также удобство для врачей и пациентов применения его лекарственной формы в виде подкожных инъекций в фиксированной дозе 50 мг 1 раз в месяц, голимумаб (Симпони®) рекомендуется для использования в российской ревматологической клинической практике как эффективный биологический препарат для лечения РА, АС и ПсА, который позволяет достигать ответа на лечение, включая ремиссию заболевания, улучшать физическую функцию и качество жизни пациентов, а также замедлять прогрессирование структурного рентгенологического поражения суставов и снижать выраженность радиологических признаков воспаления.

В настоящее время имеется опыт применения голимумаба на территории Российской Федерации в рамках международных клинических исследований. Для продолжения накопления научно-клинического опыта использования голимумаба в российской ревматологической клинической практике рекомендовано активное вовлечение исследовательских центров в международные и отечественные исследовательские программы.

Е.Л. Насонов,
академик РАМН,
директор ФГБУ «НИИР» РАМН,
президент Ассоциации ревматологов России

Лекарство для костей способно остановить прогрессирование остеоартроза коленного сустава[1]

В плацебоконтролируемом исследовании III фазы было обнаружено, что стронция ранелат замедлял рентгенологическое прогрессирование остеоартроза (ОА) коленного сустава и в более высокой дозе (2 г/сут) достоверно уменьшал симптомы по сравнению с плацебо. Данное исследование было опубликовано в виде абстракта[2] и представлено на одной из конференций. Его результаты и выводы следует считать предварительными, пока они не будут опубликованы в рецензируемом научном журнале.

На ежегодной конференции Американской коллегии ревматологов, выступая перед журналистами,

проф. Ж.-И. Реджинстер (Льежский университет, Бельгия) сообщил, что стронция ранелат – препарат для лечения ОП – успешно снижал прогрессирование структурных изменений при ОА коленного сустава ***и может представлять собой первый препарат, модифицирующий течение ОА***. По данным 3-летнего исследования, у пациентов с легким или умеренным ОА коленного сустава, рандомизированных на прием стронция ранелата в дозе 1 или 2 г/сут, отмечалось достоверно меньшее сужение суставной щели (на 0,23 и 0,27 мм соответственно), чем в группе плацебо (на 0,37 мм). В итоге различие составило 0,14 мм ($p<0,001$) для дозы 1 г/сут и 0,10 мм ($p=0,018$) для дозы 2 г/сут, при этом значимых различий между дозами не было. Проф. Ж.-И. Реджинстер отметил также, что клиническое значение этих данных заключается в том, что если у

[1]По данным MedPage Today от 13 ноября 2012 г. (рецензент – Д.Ф. Залезник, доктор медицины, профессор, Медицинская школа Гарварда, Бостон, США).
[2]Reginster J. Strontium ranelate in knee osteoarthritis trial (SEKOIA): Structural and symptomatic efficacy ACR 2012; Abstr 1596.

пациента за 3 года суставная щель уменьшится на 0,5 мм, то потребность в хирургическом лечении спустя 5–10 лет будет выше в 5 раз.

ОА коленного сустава – самое распространенное инвалидизирующее заболевание в пожилом возрасте. Им страдает более 50% лиц старше 60 лет. До настоящего времени подходы к лечению ОА были сфокусированы в основном на устранении боли. Единственными препаратами, которые, как предполагалось, предотвращали структурные нарушения, были хондропротекторы, в частности хондроитина сульфат. Однако, как указал проф. Ж.-И. Реджинстер, результаты исследований этих препаратов подверглись критике.

Ретроспективный анализ исследований стронция ранелата при ОП свидетельствует об уменьшении прогрессирования ОА коленного сустава более чем на 40% у пациентов, имеющих оба эти заболевания – и ОП, и ОА.

Стронция ранелат обладает двойным механизмом действия – подавляет костную резорбцию и стимулирует образование костной ткани. Препарат применяется более чем в 100 странах для лечения постменопаузального ОП.

Для изучения способности препарата влиять на течение патологического процесса при ОА коленного сустава проведено исследование СЕКОЙЯ (SEKOIA), включавшее 1683 пациента в возрасте 50 лет и старше, среди которых более двух третей составляли женщины. Средний возраст участников – 63 года, средняя длительность заболевания – 7 лет. Величина суставной щели в медиальном отделе коленного сустава по данным рентгенографии составляла от 2,5 до 5 мм. Хотя прием препарата в обеих дозах ассоциировался с замедлением рентгенологического прогрессирования ОА, ***уменьшение клинических признаков наблюдалось только при назначении дозы 2 г/сут***, т. е. той же дозы, что и при ОП.

При оценке по шкале WOMAC достоверно лучшие показатели получены при лечении препаратом в дозе 2 г/сут. По глобальной шкале оценка составила -52 против -41 в группе плацебо (p=0,045); по таким субшкалам, как боль в коленном суставе (p=0,065) и физическая функция (p=0,099), значения также были достоверно лучше. По показателю «минимальное воспринимаемое клиническое улучшение» различия по сравнению с плацебо наблюдались при лечении препаратом в дозе 2 г/сут: боль – 10,6% (95% ДИ 4,2–16,9; p=0,001); физическая функция – 8,7% (95% ДИ 2,3–15,2; p=0,008); скованность – 7,4% (95% ДИ 0,9–13,8; p=0,025); физическая функция – 8,3% (95% ДИ 1,9–14,8; p=0,012).

Стронция ренелат хорошо переносится, однако проф. Ж.-И. Реджинстер отметил, что препарат нельзя использовать у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Препарат обладает эффектами, которые могут сдерживать прогрессирование ОА, пояснил проф. Ж.-И. Реджинстер. «Мы полагаем, что при ОА препарат оказывает специфическое воздействие на хондроциты. Он уменьшает выработку протеогликанов и коллагена 2-го типа, а также подавляет выработку цитокинов, связанную с деградацией хряща. В то же время препарат влияет на остеобласты в субхондральном отделе кости».

Производитель стронция ранелата подает заявку на регистрацию показания для лечения ОА в Европе, в том числе на территории России.