

УДК 616.72-002.77-039-08:579.873.13

**Б.Г. ИСАЕВА, А.Б. АХМЕТТАЕВА, А.А. ШОРТАНБАЕВ, А.С. ТАРАБАЕВА, Э.Ж. БИТАНОВА**

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

## ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



Исаева Б.Г.

*К передовым инновационным технологиям в ревматологии относится лечение ревматоидного артрита (РА) генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – группой лекарственных средств, характеризующихся селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления и представляющие собой моноклональные антитела (МАТ) к иммунокомпетентным клеткам или провоспалительным цитокинам. В Казахстане для лечения РА зарегистрированы следующие ингибиторы к фактору некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО): инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимумаб, этанерцепт и биоаналог (фламмеазис); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (Мабтера); ингибитор рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6 тоцилизумаб (Актебра).*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, моноклональные антитела, ингибиторы к фактору некроза опухоли.

**Р**евматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Распространенность РА в популяции составляет около 1%, максимально встречается в возрасте от 35 до 55 лет [2]. Экономические потери для общества сопоставимы с коронарной болезнью сердца [3]. 20% пациентов через два года после постановки диагноза останавливают свою профессиональную активность и более 50% теряют свою трудоспособность после 10 лет болезни [4]. В контексте вышеуказанных факторов РА является социально значимым заболеванием. В Казахстане в 2011 году зарегистрировано 44773 больных РА, из них 29816 женщин, в 2006 году – 27871 и 10401, соответственно. В 2011 году распространенность РА составила 268,5 случая на 100 тыс. человек [5].

Изучение РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для расшифровки фундаментальных механизмов развития и совершенствования фармакотерапии других распространенных заболеваний человека, патогенетически связанных с хроническим воспалением.

Лечение РА остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины. У многих пациентов раннее начало моно- или комбинированной терапии традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) не всегда замедляет прогрессирование деструкции суставов, даже несмотря на положительную динамику клинических показателей активности воспаления. Все это явилось серьезным стимулом для совершенствования подходов к фармакотерапии РА, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития ревматоидного воспаления. Согласно последним рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) [6], в случае наличия у пациента, недостаточно ответившего на метотрексат (МТ) или (при непереносимости МТ) на другие БПВП, факторов неблагоприятного прогноза, к которым относят серопо-

зитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антицитруллиновым антителам, высокую активность болезни и раннее появление признаков структурного повреждения суставов, необходимо предусмотреть возможность назначения ГИБП. Биологическая терапия отражает прогресс в понимании патогенеза ревматических заболеваний, а именно в закономерности аутоиммунного процесса и таргетного воздействия на эти системы.

На сегодняшний день доказано, что биологическая терапия позволила существенно улучшить результаты лечения РА и близких заболеваний, в т. ч. их наиболее тяжелых вариантов. Тысячи больных, считавшихся ранее резистентными к максимально активной противоревматической терапии, не только обнаружили выраженное клиническое улучшение, но и смогли достичь ремиссии. Исследование SWEFOT [7, 8] показало, что применение двух схем терапии – «тройная терапия» и комбинация МТ с ИФН – у больных ранним РА, недостаточно ответивших на МТ, на 1-м году лечения дает лучший результат в группе МТ+ИФН, но на 2-м году лечения результаты выравниваются. В то же время торможение рентгенологического прогрессирования было более выраженным в группе МТ+ИФН. Прогресс в изучении патогенеза РА определил основные направления биологической терапии, а ее яркий клинический эффект со значительным улучшением качества жизни пациентов подтвердил правильность выбранных направлений [9].

Особое значение в патогенезе РА и других хронических воспалительных заболеваний человека придают ФНО- $\alpha$  – наиболее хорошо изученному представителю группы так называемых «провоспалительных» цитокинов. ФНО- $\alpha$  проявляет многочисленные «провоспалительные» эффекты, которые имеют фундаментальное значение в иммунопатогенезе РА.

ФНО- $\alpha$  играет ключевую роль в запуске и поддержании воспалительного процесса при РА. Подавление активности ФНО приводит к уменьшению синтеза в организме медиаторов воспаления, за счет чего и достигается необходимый терапевтический эффект в лечении заболевания. Одним

из ярких представителей группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  является ИНФ, который впервые одобрен FDA для лечения РА в 1999 г.

В настоящее время ИНФ демонстрирует эффективность как по ревматологическим показателям (РА, анкилозирующий спондилит и псориаз), так и при других воспалительных заболеваниях (болезнь Крона, язвенный колит и псориаз). Новых или неожиданных данных по безопасности препарата не было обнаружено. ИНФ в целом хорошо переносится при условиях, когда специалисты подбирают пациента соответственно и придерживаются показаний и противопоказаний [9].

В исследовании ATTRACT (Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis patients on Concomitant Therapy) оценивалось влияние комбинированной терапии инфликсимаба + метотрексата на прогрессирование структурного повреждения суставов у пациентов с ранним РА [10]. В исследовании участвовало 428 пациентов с активным РА. Группы были разделены: 1-я, получавшая плацебо + МТ, 2-я – ИНФ 3 мг/кг или 10 мг/кг каждые 4 или 8 недель + МТ в течение 102 недель. Структурные повреждения оценивались по методу Sharp в модификации Vander Heijde. В результате исследования эрозии и показатели сужения суставной щели от исходной до 102 недели в когорте пациентов с ранним РА значительно уменьшились в группах, принимавших ИНФ в разных дозах в сочетании с МТ, в сравнении с группой, принимавшей только МТ. Соответствующие преимущества были обнаружены в суставах верхних и нижних конечностей.

В заключении исследования ATTRACT сказано, что ИНФ в комбинации с МТ блокирует прогрессию структурного повреждения у пациентов с ранним РА в течение 2-летнего периода лечения. Раннее назначение ИНФ в терапию активного РА, несмотря на терапию МТ, может обеспечить долгосрочные преимущества за счет предупреждения радиографического прогрессирования и сохранения целостности сустава.

Другое значимое исследование ASPIRE (Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) [11] ставило целью определить характеристики заболевания, ведущие к прогрессированию поражения суставов у больных ранним РА, принимавших МТ, в сравнении с группой пациентов, получавших ИНФ в сочетании с МТ. В результате исследования было показано, что С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и количество припухших суставов были ассоциированы с большим прогрессированием суставного повреждения в группе, получавшей монотерапию МТ, в то время как ни один из этих параметров не был связан с прогрессированием в группе ИНФ плюс МТ. Пациенты с большим повреждением суставов в начале исследования (SHS > или = 10,5) показали меньше прогрессии в группе ИНФ в сочетании с МТ по сравнению с монотерапией МТ (-0,39 против 4,11,  $p < 0,001$ ). Пациенты, получавшие только МТ, имели персистирующую активность болезни, на 14-й неделе показали большее рентгенографическое прогрессирование поражения суставов, чем у получавших МТ + ИНФ.

Анализ данных реальной клинической практики в

России [12] демонстрирует, что назначение ИНФ больным РА с недостаточным эффектом традиционных БПВП способно в большинстве случаев привести к быстрому и выраженному уменьшению активности заболевания. Достоверно установлено также торможение костной деструкции у больных РА, получающих ИНФ. Лечение ИНФ при раннем РА приводит к более частому развитию ремиссий на начальном этапе терапии по сравнению с результатами при развернутой стадии болезни. Показан четкий дозозависимый эффект ИНФ: у пациентов, получивших более 4 инфузий препарата, костная деструкция тормозилась более отчетливо по сравнению с получившими меньшее количество инфузий. В большинстве случаев торможение деструкции сочеталось с клиническим улучшением. Выраженный терапевтический эффект отмечен при назначении как годового курса ИНФ, так и «средних» (5–7 инфузий за год) доз препарата.

Согласно рекомендациям экспертов EULAR, у пациентов с недостаточным ответом на МТ и/или другие традиционные БПВП, независимо от применения глюкокортикостероидов (ГКС), следует начать применение ГИБП (ингибиторы ФНО, абатацепт или тоцилизумаб, при определенных обстоятельствах, ритуксимаб) в комбинации с МТ. Ритуксимаб одобрен для применения у пациентов с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО, так как опубликованы результаты исследований у пациентов, ранее не получавших БПВП, и у пациентов с неадекватным ответом на традиционные БПВП [13,14] и то, что при наличии определенных противопоказаний к другим препаратам, наличие лимфомы, латентного туберкулеза (ТБ) в текущем анамнезе с противопоказаниями к применению химиопрофилактики, а также у пациентов, живущих в ТБ-эндемичном регионе, или при наличии демиелинизирующих заболеваний в анамнезе, ритуксимаб может рассматриваться в качестве ГИБП первой линии. Экспертами также отмечается, что биоаналог СТ-Р13, известный в нашей стране как фламмегис, имеет эффективность и профиль безопасности, аналогичные исходному оригинальному антителу, ИНФ, при РА и аксиальном спондилоартрите [15,16].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 720
- 2 Silman AJ, Hochberg MC, editors. Rheumatoid arthritis. Epidemiology of the rheumatic diseases. – New York: Oxford University Press, 2001. – P. 31–71
- 3 Callahan LF. The burden of rheumatoid arthritis: facts and figures // J Rheumatol Suppl. – 1998. – Vol. 53. – P. 8–12
- 4 Young A., Dixey J., Kulinskaya E. et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS) // Ann Rheum Dis. – 2002. – Vol. 61. – P. 335–40
- 5 Здоровье населения Казахстана в 2012 году: Статистический сборник. – Астана, 2013
- 6 Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic

drugs:2013 update // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73(3). – P. 492-509

7 Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии – 2-е изд., доп. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 302: ил.

8 Van Vollenhoven R.F., Emerstam S., Geborek P. et al. Addition of Infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trials): 1-year results of randomized trials // Lancet. – 2009. – Vol. 374(9688). – P. 459-66. DOI

9 Van Vollenhoven R.F., Geborek P., Forsland K. et al. Conventional combination treatment versus treatment in methotrexaterefractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up the randomized, non-blinded, parallel-group Swefot trial // Lancet. – 2012. – Vol. 379(9827). – P. 1712-20. DOI

10 Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience // Arthritis Res Ther. – 2011. – Vol. 13(Suppl 1). – S2

11 ATTRACT (Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis patients on Concomitant Therapy). Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63 (2). – P. 149-155. Doi: <http://10.1136/ard.2003.013961>

12 Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose ethotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial // Arthritis Rheum. – 2006 Mar. – Vol. 54(3). – P. 702-10

13 Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С., Александрова Е.Н. и др. // Современная ревматология. – 2012. – №3. – С. 37-43

14 Tak P.P., Rigby W.E. Rubbert – Roth. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70. – P. 39-46

15 Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 1390-400

16 Park W., Hrycaj P., Jeka S. et al. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-grop, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator Infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 1605-12

17 Yoo D.H., Hrycaj, Miranda P. et al. A randomized, double-blind, parallel-grop study to demonstrate equivalence inefficacy and safety of CT-P13 compared with innovator Infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETAS study // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72. – P. 1613-20

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Б.Г. ИСАЕВА, А.Б. АХМЕТТАЕВА, А.А. ШОРТАНБАЕВ, А.С. ТАРАБАЕВА, Э.Ж. БИТАНОВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан*

#### **РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТИ ЕМДЕУДЕГІ ГЕНДІК-ИНЖЕНЕРЛІК БИОЛОГИЯЛЫҚ ПРЕПАРАТТАРЫ**

Мақалада ревматоидты артритті емдеудегі қазіргі кездегі инновационды технологиялар бойынша шолу келтірілген. Олар созылмалы қабынудың даму белгілі бір механизмдерге селективті әсер ету мен сипатталатын, иммунокомпетентті жасушаларға немесе қабыну алды цитокиндерге моноклоналды антиденелер. Оларға жататын препараттар: ісік некроздаушы фактордың ингибиторы: инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимуаб, этанерцепт және биоаналог (фламмегис); анти-В-жасушалық препарат ритуксимаб (Мабтера); интерлейкин (ИЛ)-6 рецепторлардың ингибиторы тоцилизумаб (Актетра). Мақалада ATTRACT, ASPIRE және SWEFOT зерттеу нәтижелері көрсетілген. Бұл зерттеулер гендік-инженерлік биологиялық препараттармен емдеудің артықшылығын көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** ревматоидты артрит, генно-инженерлік биологиялық препараттар, моноклоналды антиденелер, ісік некроздаушы фактордың ингибиторы.

#### S U M M A R Y

**B.Gh. ISSAYEVA, A.B. AKHMETTAYEVA, A.A. SHORTANBAYEV, A.S. TARABAYEVA, E.Zh. BITANOVA**

*Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Kazakhstan*

#### **GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

The article presents overview of innovative technologies in the treatment of rheumatoid arthritis, genetically engineered biological agents characterized by a selective effect on certain mechanisms of chronic inflammation and a monoclonal antibody to immunocompetent cells or proinflammatory cytokines.

This drugs such as inhibitors to tumor necrosis factor: infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept and biosimilars (flammegeis); anti-B cell – rituximab (Mabthera); an inhibitor of interleukin -6 receptors – tocilizumab (Actetra).

The article presents the results of research ATTRACT, ASPIRE and SWEFOT, which showed the benefits of therapy genetically engineered biological agents.

**Key words:** rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, monoclonal antibodies, inhibitors of tumor necrosis factor.