

Т.А. Раскина, С.А. Полякова

Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ВНЕДРЕНИЕ ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В РЕВМАТОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Основным достижением в лечении ревматических болезней конца 20 века является внедрение в практику биологических агентов, представляющих собой моноклональные антитела, направленные против конкретных клеток и цитокинов, а также цитокиновые рецепторы и их антагонисты. В статье рассматриваются вопросы применения биологических агентов в ревматологии.

Ключевые слова: биологические агенты, ревматические заболевания.

T.A. Raskina, S.A. Polyakova

HIGH MEDICAL TECHNOLOGIES IN RHEUMATOLOGY: PROBLEMS AND SOLUTION

A major breakthrough in the treatment of rheumatic diseases late 20th century was practical implementation of biological agents, which are specific monoclonal antibodies acting against certain cells and cytokines, as well as cytokine receptors and their antagonists. The article deals with the use of biological agents in rheumatology.

Keywords: biological agents, rheumatic diseases.

Ревматология — раздел медицины, занимающийся изучением этиологии и патогенеза ревматических болезней, в основе которых лежит системное воспаление внутренних органов с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата.

Ревматические болезни включают более 100 различных по происхождению и клиническим проявлениям нозологических форм и синдромов, относящихся к числу наиболее распространенных хронических заболеваний человека, лидируют среди причин развития стойкой утраты трудоспособности и характеризуются стойкими болями, снижением качества и продолжительности жизни пациентов. По данным МЗ и СР РФ, в 2006 г. в России было зарегистрировано более 15 млн. больных с ревматическими заболеваниями, и их число постоянно увеличивается. Значимость проблемы ревматических заболеваний подчеркнута Всемирной Организацией Здравоохранения, провозгласившей проведение в первом десятилетии XXI века Международной Декады Костей и Суставов (The Bone and Joint Decade 2000-2010).

Корреспонденцию адресовать:

Раскина Татьяна Алексеевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГОУ ВПО «Кемеровская государственная
медицинская академия».
Тел.: 8(3842)61-85-78, 61-85-79, 58-68-41 (раб.);
25-15-02 (дом.); 8-905-065-76-99.

В России успешно функционирует ревматологическая служба — одна из старейших специализированных служб России, история которой измеряется полувековой давностью. В настоящее время имеется около 1800 врачей-ревматологов, работающих в специализированных отделениях стационаров и поликлиниках страны.

ГУ Институтом ревматологии РАМН совместно с Ассоциацией ревматологов России осуществляет ряд межрегиональных научно-практических программ, поддержанных Президиумом РАМН и Бюро ОКМ РАМН. В План мероприятий РАМН (Постановление Президиума РАМН от 27 июня 2007 г., протокол № 18) по реализации основных положений Послания Президента Российской Федерации Федеральному Собранию РФ 2007 года с учетом реализации Национального проекта «Здоровье» включена целевая Программа «Ревматические болезни взрослых и детей» в качестве одной из приоритетных в области развития медицинской науки.

В начале XXI века, благодаря внедрению в ревматологическую практику новых инструментальных и лабораторных методов диагностики и лечения ревматических заболеваний с использованием генно-инженерных биологических препаратов, произошел прорыв в возможности реального улучшения течения и исходов наиболее тяжелых воспалительных ревматических заболеваний. Применение современных технологий требует специальных знаний и опыта врачей для обеспечения максимальной эффективности и бе-

зопасности терапии больных и, следовательно, может осуществляться только ревматологами высокой квалификации.

В связи с этим, в ГУ Институте ревматологии создан и успешно работает специализированный «Центр терапии генно-инженерными биологическими препаратами» (Центр биологической терапии). Под руководством ГУ Института ревматологии РАМН и Ассоциации ревматологов России в 80 регионах России на базе крупных ревматологических клиник организованы подобные центры и создан «Регистр» пациентов, получающих терапию генно-инженерными биологическими препаратами (инфликсимаб, ритуксимаб). В настоящее время в «Регистр» включено более 800 пациентов ревматоидным артритом, получающих генно-инженерные биологические препараты. Это позволяет контролировать эффективность и безопасность терапии дорогостоящими препаратами и оптимизировать обеспечение ими больных в соответствии с реальной потребностью, основанной на строгих показаниях и противопоказаниях к их применению. В ревматологию и ревмоортопедию последнего десятилетия также активно внедряются высокотехнологичные методы хирургического лечения (эндопротезирование крупных и мелких суставов, артроскопические методы диагностики и лечения, операции с применением хондропластики).

Для успешного развития ревматологии в РФ и совершенствования оказания высокотехнологичной медицинской помощи пациентам, страдающим ревматическими заболеваниями, ГУ Институт ревматологии РАМН и Ассоциация ревматологов России поставили вопрос перед Президиумом РАМН и МЗ СР РФ о создании на базе крупных ревматологических клиник специализированных «Центров терапии генно-инженерными биологическими препаратами» и Российского Регистра пациентов, получающих высокотехнологичные методы лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Для РА характерно прогрессирующее течение с формированием деформаций суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражений внутренних органов, инвалидизацией больных, сокращением продолжительности жизни. Заболевание представляет собой серьезную социальную проблему.

В последние 10-15 лет наблюдается существенный прогресс в возможности контролировать течение болезни. Это связано как с изменением подходов к ведению больных (концепции «раннего РА»

и «окна возможности»), так и со значительным расширением спектра лекарственных препаратов. Современная патогенетическая терапия РА базируется на применении трех категорий иммуносупрессивных средств — базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), глюкокортикоидов (ГК) и биологических генно-инженерных препаратов.

Широкое использование биологических препаратов, которое знаменует собой внедрение концепции молекулярной медицины в ревматологии, стало наиболее радикальным шагом в лечении РА за последние 10 лет. Особенно широко применяются ингибиторы (блокаторы) ФНО α : химерное моноклональное антитело к ФНО α — инфликсимаб, человеческое моноклональное антитело к ФНО α — адалимумаб, этанерсепт, представляющий собой растворимый рецептор ФНО α . В нашей стране в течение нескольких лет единственным препаратом из этой группы являлся инфликсимаб, разрешенный к применению при всех стадиях РА, включая ранний РА, и входящий в основные схемы терапии активных, прогрессирующих вариантов болезни.

В 2007 г. в РФ был зарегистрирован первый и единственный на сегодняшний день препарат нового класса ингибиторов ФНО α , являющийся полностью человеческим белком, — адалимумаб. Препарат обладает низкой иммуногенностью и хорошо подходит для амбулаторного лечения, поскольку не требует премедикации и вводится подкожно 1 раз в 2 недели.

Все более активно применяется анти-В-лимфоцитарный препарат ритуксимаб, который представляет собой химерное моноклональное антитело к поверхностному антигену В-лимфоцитов CD 20, в связи с чем способен вызывать деплецию этих клеток, играющих ряд ключевых ролей в патогенезе РА.

Биологические препараты обладают чертами, характерными для БПВП (подавление воспалительной активности, торможение деструкции суставов, возможное индуцирование ремиссии), но их эффект, как правило, развивается значительно быстрее и значительно более выражен, в том числе в отношении торможения деструкции суставов, чем при использовании «стандартных» БПВП, таких как метотрексат. Поэтому сейчас нередко используются термины «синтетические БПВП» и «биологические БПВП».

Возможность достижения выраженного клинического улучшения и торможения суставной деструкции даже у пациентов с персистирующей высокой активностью РА, резистентных к синтетическим БПВП, с одной стороны, и экономические аспекты, связанные с высокой стоимостью и сложностью лечения биологическими препаратами — с другой, потребовали расширенного обсуждения методов их примене-

Сведения об авторах:

Раскина Татьяна Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО КемГМА, г. Кемерово, Россия.

Полякова Светлана Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО КемГМА, г. Кемерово, Россия.

ния и достижения определенного соглашения (консенсус) ревматологов разных стран. Подобные соглашения находят отражение в отечественных клинических рекомендациях по лечению РА. Соглашения ревматологов разных стран — консенсус по биологическим препаратам — публикуются под эгидой Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism — EULAR) — влиятельнейшей международной организации, членами которой являются и многие ведущие российские ревматологи.

В 1999 г. D. Furst и соавт. обосновали необходимость разработки консенсуса по биологическим средствам (тогда — только по блокаторам ФНО α) тем, что при значительном энтузиазме в отношении нового класса препаратов отмечаются очень высокая стоимость лечения и недостаточная изученность его отдаленных последствий. В дальнейшем обновленные рекомендации публиковались ежегодно: в 2000 и 2001 гг. как консенсусы EULAR по блокаторам ФНО, а с 2002 г. — как консенсусы по биологической терапии (поскольку включали в себя также соглашения по другим препаратам). В процессе разработки консенсусов ключевые вопросы обсуждались большим числом опытных ревматологов из разных стран (от 80 специалистов в начале, до 160 ревматологов и биологов из 21 страны, принимавших участие в конференции по разработке дополненного консенсуса в 2007 г.). Выработанные рекомендации относились в первую очередь к РА, а также к другим ревматическим заболеваниям, перечень которых постепенно расширялся.

Помимо упомянутых выше соглашений по биологическим препаратам при ревматических заболеваниях (в которых основное место занимает информация о терапии РА), были опубликованы специальные консенсусы по применению блокаторов ФНО α при анкилозирующем спондилите, а также по лечению РА ритуксимабом.

Если взглянуть на историю развития консенсусов по биологической терапии в ревматологии, которая занимает более 7 лет, в первую очередь обращает на себя внимание расширение показаний к применению биологической терапии. Если в консенсусе 2000 г. среди показаний для блокаторов ФНО α указывались только РА и ювенильный хронический артрит, то уже в 2001 г. рекомендуется их применение при псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите, в дальнейшем список заболеваний ежегодно расширяется, включая в себя большое число неофициальных («off-label») показаний. В 2002 г. в консенсусе появляется вторая группа биологических препаратов — блокаторы интерлейкина-1, представленная единственным препаратом анакинра. С 2006 г. в консенсус входят рекомендации по терапии ритуксимабом — анти-В-клеточным препаратом, зарегистрированным для РА. Также с 2006 г. появляются рекомендации по применению абатасепта, являющегося так называемым блокатором костимуляции иммунокомпетентных клеток, который к этому времени был зарегистрирован для лечения РА в США.

Начиная с 2000 г., европейские консенсусы по биологической терапии содержат рекомендации по обследованию перед назначением препаратов, обсуждение противопоказаний и рисков терапии, указания на необходимые инструменты для мониторинга состояния больного на фоне лечения. С 2001 г., когда появилась достаточно большая база клинических наблюдений, стали указываться категории доказательности A-D для каждой рекомендации. При этом, начиная с 2005 г., также обязательно приводится внушительный список недоказательных («anecdotal») исследований. Характерной чертой консенсусов EULAR является наличие специального раздела, посвященного основным направлениям дальнейших исследований, снабженного списком вопросов, требующих первоочередного решения.

Последний консенсус по биологическим препаратам был опубликован в ноябре 2007 г. Наиболее значительное место в нем занимает рекомендации по применению данной группы лекарственных препаратов при РА, хотя представлен также большой материал по лечению других ревматических заболеваний, а также другой патологии с возможными ревматическими проявлениями (неспецифический язвенный колит и т.п.). Отмечается, что лечение биологическими препаратами псориатического артрита и анкилозирующего спондилита имеет определенную специфику, по сравнению с терапией РА, в то время как нежелательные реакции представляются общими для всех показаний.

Для российских врачей наиболее актуальными являются рекомендации по лечению РА зарегистрированными в нашей стране препаратами: блокаторами ФНО α инфликсимабом и адалимумабом и анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом. При этом инфликсимаб отличается наиболее широким спектром показаний, которые включают в себя не только РА, ювенильный хронический артрит, псориатический артрит и анкилозирующий спондилит, но и несспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

В консенсусе указывается, что при назначении биологических препаратов врач должен учитывать различия в агрессивности течения заболевания у разных пациентов, влиянии на качество жизни, выраженности симптоматики, предрасположенности к развитию токсических эффектов. Общей для всех биологических препаратов, применяемых при РА, является рекомендация по применению для оценки эффективности и ответа на терапию валидированных количественных показателей: индексов активности DAS, SDAI, CDAI, функционального индекса HAQ, визуальной аналоговой шкалы, суставных индексов.

Основное место в терапии РА среди биологических препаратов занимают блокаторы ФНО α . Для их назначения основными являются следующие рекомендации:

- у большинства больных блокаторы ФНО α назначаются в комбинации с метотрексатом, но также могут комбинироваться с другими БПВП — лефлюномидом, сльфасалазином (категории доказательности А, В);

- блокаторы ФНО α могут быть эффективны у больных, не получавших ранее метотрексат, и у ряда пациентов могут использоваться в качестве первого БПВП (категории доказательности А, D);
- при необходимости блокаторы ФНО α могут использоваться в монотерапии, но комбинация с метотрексатом превосходит монотерапию блокаторами ФНО α по выраженности ответа на лечение и влиянию на рентгенологическое прогрессирование (категория доказательности А);
- нет доказательств того, что какой-либо блокатор ФНО α эффективнее других препаратов из этой группы и должен использоваться первым (категории доказательности А, В);
- эффект от лечения блокатором ФНО α должен наступать в течение 12 недель (категории доказательности А, В), в случае недостаточной эффективности показан пересмотр схемы лечения — повышение дозы биологического препарата, смена БПВП (категория доказательности А);
- при длительной терапии каким-либо блокатором ФНО α может наблюдаться феномен «потери эффекта», это не означает, что другой блокатор ФНО α также будет неэффективен, но переключение на другой блокатор ФНО α имеет ограниченное значение (категории доказательности В, D);
- в случае непереносимости одного из блокаторов ФНО α пациент может ответить на терапию другим препаратом этой группы, но вероятность непереносимости второго также увеличивается (категории доказательности В, D);
- блокаторы ФНО α достоверно тормозят развитие эрозивного процесса, в том числе и у больных со слабым клиническим эффектом (категория доказательности А), но значение этого для оценки отдаленных результатов лечения пока неясно;
- применение блокаторов ФНО α является экономически эффективным (категория доказательности D).

Предосторожности в отношении развития побочных эффектов на фоне терапии блокаторами ФНО α составляют отдельный раздел консенсуса. Основные положения, касающиеся безопасности ФНО α , представлены ниже.

В отношении инфекций внимание фокусируется на известном факте повышенного риска развития или активации туберкулеза, который может давать атипичную клиническую картину (категория доказательности С), в связи с чем подтверждена необходимость проведения у каждого пациента до назначения блокатора ФНО α скринингового обследования, включающего в себя сбор анамнеза, физикальное исследование, рентгенографию органов грудной клетки и туберкулиновую пробу (категории доказательности В, С, D).

Риск развития серьезных бактериальных инфекций оценивается от 1 до 3 по сравнению с таковым у пациентов, не получающих ФНО α (категория доказательности В), наиболее частыми локализациями являются кожа, мягкие ткани и суставы (категория доказательности С). Комбинирование разных

биологических препаратов не рекомендуется из-за существенного повышения риска серьезных инфекций (категория доказательности А). Лечение блокаторами ФНО α не начинают или прекращают в случае возникновения серьезных бактериальных и/или оппортунистических инфекций (категория доказательности С), лечение может быть продолжено после адекватного лечения инфекции (категория доказательности D). Существует возможность развития оппортунистических инфекций, но частота их очень низка (категории доказательности С, D).

Блокаторы ФНО α не должны назначаться пациентам, инфицированным вирусом гепатита В (категория доказательности С), но они не ухудшают состояние пациентов и вирусную нагрузку при гепатите С (категории доказательности С и D).

Инфузионные реакции при лечении инфликсимабом и адалимумабом наблюдаются нечасто и редко бывают серьезными (категории доказательности А, В, С), лечение инфузионных реакций состоит в назначении ГК и антигистаминных препаратов (категории доказательности В, С).

Имеются противоречивые сведения о риске развития злокачественных новообразований на фоне терапии блокаторами ФНО α , что в определенной степени объясняется повышенным риском новообразований при РА вообще, особенно лимфом (категория доказательности С). Некоторые метаанализы и популяционные исследования показывают небольшое повышение риска развития солидных опухолей, включая опухоли кожи (категория доказательности С). Возможно, имеется повышение риска развития опухолей легких у курильщиков и лиц, страдающих хронической обструктивной болезнью легких.

Нет определенных данных о повышении частоты прогрессирования застойной сердечной недостаточности (СН) или связанной с ней летальности при лечении стандартными дозами инфликсимаба (до 5 мг/кг массы тела) или этанерсепта, хотя применение инфликсимаба в дозе 10 мг/кг массы тела ассоциировано с риском ухудшения состояния больных, особенно при СН III-IV класса по NYHA.

Значительное место отведено в консенсусе ритуксимабу, большой опыт применения которого имеется в гематологии (по его первому показанию — терапии В-клеточных лимфом). Ниже представлены основные положения, касающиеся его применения в ревматологии:

- ритуксимаб показан при тяжелом и среднетяжелом РА в случае недостаточного ответа на блокаторы ФНО α (категории доказательности А, С, D), а также при невозможности их назначения (категория доказательности D);
- ритуксимаб используется в комбинации с метотрексатом или в монотерапии (категории доказательности А, D) курсами по 2 инфузии по 1000 мг (в некоторых случаях возможно 500 мг) с интервалом в 2 недели (категория доказательности А);
- повторные курсы ритуксимаба проводятся не ранее чем через 16 недель, обычно после 24 недель (категория доказательности D);

- ритуксимаб замедляет рентгенологическое прогрессирование у больных с недостаточным ответом на блокаторы ФНО α (категория доказательности D);
- эффект лечения ритуксимабом может зависеть от наличия ревматоидного фактора (РФ) – менее отчетливый эффект может наблюдаться у пациентов, негативных по РФ и антицитруллиновым антителам (категория доказательности D);
- нет данных о повышении на фоне лечения РА ритуксимабом частоты туберкулеза, серьезных оппортунистических инфекций и солидных опухолей, но настороженность врача должна сохраняться (категория доказательности D).

Отмечено, что, хотя официальным показанием для ритуксимаба в ревматологии является РА, препарат успешно применялся при большом числе других заболеваний: болезни Шегрена, системной красной вол-

чанке, АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (категория доказательности C), аутоиммунной гемолитической анемии, системной склеродермии, антифосфолипидном синдроме и др.

Кроме блокаторов ФНО α и ритуксимаба, в консенсусе обсуждаются также биологические препараты других групп – анакинра и абатасепт, не представленные официально в России.

Следует особо отметить, что в европейском консенсусе подчеркивается настоятельная необходимость занесения данных наблюдения за пациентами с ревматическими заболеваниями, получающими биологические генно-инженерные препараты, в специальные регистры для обеспечения тесного взаимодействия ревматологов, правительственных структур и фармацевтической индустрии и обеспечения оптимального качества оказания медицинской помощи, включая доступность самых современных методов лечения.



ТЕМНЫЙ ШОКОЛАД И ЧЕРНИКА СПОСОБНЫ ПРОТИВОДЕЙСТВОВАТЬ ДИАБЕТУ И ПОЯВЛЕНИЮ ЛИШНИХ КИЛОГРАММОВ

Темный шоколад и черника не только полезны для здоровья. Как показывают результаты только что опубликованного исследования ученых Каролинского института Стокгольма и Университета Эребру, эти два продукта способны противодействовать возникновению диабета и набору лишних килограммов.

Участникам проведенного в этих медицинских центрах эксперимента были предложены несколько сортов шоколада. В отличие от белого и молочного, 85-процентный темный горький шоколад практически не повлиял на уровень инсулина и сахара в крови. Таким же положительным действием обладал и черничный напиток без сахара.

Кроме того, исследователи отметили, что шоколад, в зависимости от его сорта, действовал по-разному на представителей разного пола. Так, для мужчин самым бесполезным оказался белый шоколад, а для женщин – молочный.

"Это очень интересный результат. Мы видим, что больным диабетом и людям с избыточным весом можно рекомендовать темный шоколад. Переработка жиров в печени женщин и мужчин происходит по-разному, этим и можно объяснить различия в восприятии сортов шоколада", – говорит профессор Керстин Брисмар.

Осенью этого года ученые продолжат эксперимент. Они попытаются выяснить, каким образом субъективное восприятие хорошей еды и благоприятного окружения во время принятия пищи влияют на здоровье больных диабетом. В опытную группу войдут 160 человек, у которых медики будут замерять уровень сахара крови, содержание жиров и уровень стресса до и после обедов с различным меню и сервировкой.

Источник: Ami-tass.ru