

УДК 616.1/9:615.37.036

ПЕРСПЕКТИВИ БІОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ (АНТИ-ФНП ТЕРАПІЯ) ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

Чопей К. І., Тернушак Т. М., Передерій В. Г., Чопей І. В., Ніколайчук М. В.

Перспективи біологічного лікування (анти-ФНП терапія) внутрішніх хвороб. — К. І. Чопей, Т. М. Тернушак, В. Г. Передерій, І. В. Чопей, М. В. Ніколайчук. — У науковому огляді наведено літературні дані по впливу біологічних препаратів на пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, ревматоїдним артритом, анкілозуючим спондилітом, псоріазом, псоріатичним артритом. Описано позитивні та негативні їх сторони. Показано результати досліджень нових біологічних препаратів.

Ключові слова: анти-ФНП препарати інфліксимаб, адалімумаб, цертолізумаб, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, псоріаз, псоріатичний артрит.

Адреса: Ужгородський Національний Університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, 88000, м. Ужгород, вул. Минайська, 71, Україна.

Prospects for biological therapy (anti-the TNF therapy) of internal disease. — K. Chopey, T. Ternushchak, V. Perederiy, I. Chopey, M. Nikolaychuk. — The impact of biological agents in patient with IBD, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis, psoriatic arthritis are presented (according to the Scientific literature). Positive and negative sides are described. In this article we showed results of clinical trials on the using of new biological agent.

Key words: anti-tumor necrosis factor agents, infliximab, adalimumab, certolizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, ankylosing, psoriasis, psoriatic arthritis.

Address: Uzhgorod National University, Faculty of Postgraduate Education, Chair of therapy and family medicine, 80000 Uzhgorod, 71 Mynayska st.71, Ukraine.

Вступ

Останнім часом для терапії багатьох хронічних аутоімунних запальних захворювань стали використовувати БП (біологічні препарати) – лікарські препарати, виготовлені із застосуванням біотехнологій, що здійснюють спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів [1]. Залежно від напрямку впливу того чи іншого препарату лікування біологічними препаратами представлено наступними напрямками:

– В-клітинною терапією: ритуксимаб (анти-CD20), окрелізумаб (анти-CD20), еспратузамаб (анти-CD22), белімумаб (анти-BAFF);

– Т-клітинною терапією: ефалізумаб (анти-CD11a), алефасепт (анти-CD-2), абатасепт (анти-CD80/86);

– антицитокіновою терапією: інфліксимаб (анти-ФНП- α), етанерсепт (анти-ФНП- α), тоцилізумаб (анти-ІЛ-6 β), анти-ІЛ-10, анти-ІЛ-17

– комплексною спрямованою терапією: екулізумаб (анти-C5a/C5b-9). Досліджувані проблеми вивчалися за наступними питаннями.

Неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона

Впровадження в практику лікарських засобів, спрямованих проти фактору некрозу пухлин (ФНП), відкрило новий шлях у лікуванні запальних захворювань кишечника. Хоча більшість з цих препаратів до сих пір проходять

клінічні випробування, на сьогодні інфліксимаб, адалімумаб та цертолізумаб – доступні. Талідомід також вважається біологічним препаратом, який діє подібним патогенетичним чином [1, 2], але його застосування вкрай обмежене через токсичність. Клінічні випробування етанерсепта не увінчалися успіхом [3] і деякі з інших досліджуваних препаратів (омерсепт [4], CDP571 [5]) також виявилися неефективними у клінічних випробуваннях, і навряд чи увійдуть на ринок. Одним з першочергових повідомлень при застосуванні анти-ФНП препаратів була інформація про зв'язок деяких рідкісних опортуністичних інфекцій з їх використанням [6–10], особливо це стосується реактивації *Mycobacterium tuberculosis* [11]. Дуже важливо провести скринінг всіх пацієнтів з використанням діагностичних тестів (туберкулінова шкірна проба, рентгенографія грудної клітини, або QuantiFERON тест для визначення інтерферону- γ) перед початком терапії. Пацієнти з позитивною реакцією, або в яких анамнестично чи фізикально передбачається можливість зараження туберкульозом, не повинні отримувати лікування препаратами анти-ФНП, доки не завершена спеціальна терапія. Анти-ФНП терапія не проводиться у випадках наявності відомого інфекційного процесу або підозри на інфекцію, новоутворення, демієлінізуючих захворювань, або при помірній та важкій серцевій недостатності. Існують повідомлення про розвиток вовчакоподібного синдрому та деяких рідкісних захворювань при застосуванні препаратів анти-ФНП [12].

Ревматичні захворювання: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт

Основні БП, зареєстровані у світі для лікування ревматичних захворювань (РЗ) такі: анти-ФНП- α препарати (інфліксімаб, адалімумаб, етанерсепт), анти-CD20- терапія (ритуксімаб), анти-ІЛ-1 (анакінра), ко-стимуляція (за участі CD80, CD86, CD28) – абатасепт [2]. Швидкість розвитку терапевтичного ефекту при застосуванні БП можна зіставити з аналогічним ефектом при використанні глюкокортикоїдів. Водночас, на відміну від глюкокортикоїдів, анти-ФНП- α препарати здатні не лише активно впливати на клінічні прояви основних синдромів, але й гальмувати рентгенологічне прогресування, причому незалежно від ступеня вираженості клінічного ефекту. Для БП характерна висока ефективність, швидке настання терапевтичної дії, активний вплив на суглобові і системні прояви РА, істотний вплив на фізичні та психологічні параметри хвороби, значний вплив на HAQ та інші показники якості життя, і невелике число побічних реакцій. Серед недоліків терапії БП варто відмітити дуже високу вартість лікування, необхідність парентерального введення препаратів, а також суттєві проблеми безпеки при застосуванні цих лікарських засобів.

Анти-ФНП препарати (інфліксімаб, адалімумаб, етанерсепт)

За даними Американської колегії ревматологів, у хворих з ревматоїдним артритом (РА), що супроводжується наявністю високої запальної активності протягом 3–6 міс, є вагомі підстави для застосування БП в комбінації з метотрексатом [2]. Основними БП для лікування РА є анти-ФНП- α : інфліксімаб (ремікейд), адалімумаб (хуміра), етанерсепт (ембрел), В-клітинна терапія - ритуксімаб (Мабтера), інгібітор ІЛ-6 – тоцілізумаб (актемра), селективні модулятори ко-стимуляції – абатацепт (Оренсе). Анти-ФНП терапія показана при ревматоїдному артриті, псоріатичній артропатії, анкілозуючому спондиліті, поліартрикулярній формі ювенільного артриту [9]. Для більшості пацієнтів анти-ФНП- α препарати призначають в комбінації з метотрексатом, але також можна комбінувати з іншими БПЗП (базисні протизапальні препарати), такими як лефлуномід, сульфасалазин. Адалімумаб та етанерсепт можна призначати, як монотерапію. Комбінація з БПЗП більш ефективна, ніж монотерапія (рівень доказовості А). Анти-ФНП- α можна використовувати як перший БПЗП (рівень доказовості А,D).

Дозування та визначення відповіді на терапію

Ефект від лікування анти-ФНП препаратами при РА настає на протязі 12–24 тижнів (рівень доказовості А, В), при анкілозуючому спондиліті – на 6–12 тижні. У разі недостатньої ефективності необхідно переглянути схему лікування – підвищити дозу, частоту введення препарату (для інфліксімабу), замінити БПЗП, перейти на інший препарат.

Порівняльна ефективність

Немає доказової бази, що будь-який анти-ФНП- α більш ефективний від інших препаратів цієї групи і має використовуватися першим (рівень доказовості

А, В). Можливим є перехід з одного анти-ФНП на інший, але подвійних сліпих досліджень не проводилось (рівень доказовості В, D) [2]. Згідно з зазначеним Консенсусом до препаратів біологічної терапії другого ряду належать анакінра, абатасепт, ритуксімаб [9]. Зазначені БП мають призначатись пацієнтам при наявності неадекватної відповіді на анти-ФНП терапію або за умови неможливості їх використання.

Дерматологічні хвороби: псоріаз, псоріатичний артрит

До нових ліків, які впливають на функцію Т-клітин, і використовуються для лікування псоріазу відносять: ефалізумаб, тімодепресин, алефацепт і базиліксімаб (сімулект). Ефалізумаб (який в даний час знятий з виробництва) – це моноклональне антитіло, яке блокує сигнальні молекули (цитокіни), за допомогою яких дендритні клітини контактують з Т-клітинами і активують їх [12]. Однак ефалізумаб, як виявилось, знижує здатність імунної системи організму боротися із звичай нешкідливими вірусами, що іноді призводить до розвитку важких, потенційно небезпечних вірусних інфекцій центральної нервової системи, зокрема прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії. Саме це призвело до відкликання FDA ліцензії на ефалізумаб і до його вилучення з ринку виробником. Алефацепт також блокує молекули, за допомогою яких дендритні клітини контактують з Т-клітинами. Крім того, алефацепт також змушує НК-клітини (природні кілерні клітини) фагоцитувати активовані Т-клітини, що викликає необхідну імуносупресію і зменшує запалення [12]. Базиліксімаб безпосередньо руйнує Т-клітини. Дві важливі запальні сигнальні молекули це – інтерлейкін-23 (ІЛ-23) та інтерлейкін-12 (ІЛ-12). Обидва інтерлейкіни мають загальний домен, загальну амінокислотну послідовність р40. Новітні ліки від псоріазу, моноклональне антитіло устекінумаб, зв'язується з цим доменом, ефективно нейтралізує дію ІЛ-23 та ІЛ-12 і запобігає активації Т-лімфоцитів.

Інфліксімаб



Інфліксімаб являє собою химерне моноклональне антитіло IgG1 миші/людини до ФНП- α . Він зв'язує вільні та мембранні ФНП, і викликає апоптоз ФНП-продукуючих клітин [3]. Імунні процеси, ініційовані зв'язуванням комплементу і антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності, також опосередковані взаємодією інфліксімабу та ФНП [4]. Інфліксімаб вводиться внутрішньовенно. Пацієнти

із НВК та ХК зазвичай отримують початкові навантажувальні дози препарату у вигляді трьох інфузій на 0, 2, і 6 тижнях, а потім – підтримуючі дози інфузій кожні 8 тижнів. Стандартна доза складає 5 мг/кг. Більш високі дози препарату – до 10 мг/кг ефективні у хворих з відсутністю ефекту від стандартної дози. Більш низькі дози не показали ефективності.

У АСТ-1 і АСТ-2 дослідженнях (дослідження активного НВК 1 і 2) кожний з 364 рандомізованих па-

цієнтів одержував внутрішньовенні вливання плацебо або інфліксімабу (у дозі 5 або 10 мг/кг) на початку лікування, 2 і 6 тижнях, а потім кожні 8 тижнів [16]. Дослідження АСТ-1 тривало в загальному 52 тижні, клінічна відповідь на 8-му тижні мала місце у 37% пацієнтів з групи плацебо, у 69% – з групи 5 мг/кг інфліксімабу і у 61% – з групи 10 мг/кг інфліксімабу (рис.1 а), у той час як на 54 тижні клінічна відповідь була у 20%, 55% і 45% пацієнтів відповідно (рис.1 б).

АСТ 1

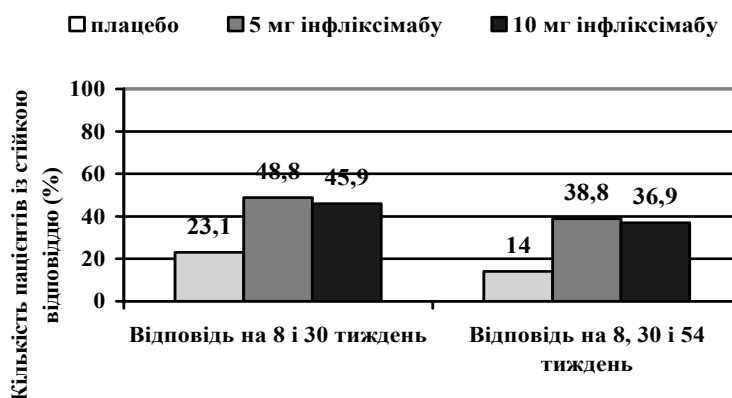


Рис. 1 а. Процентне співвідношення пацієнтів з помірним та важким НВК, які досягли стійкої клінічної відповіді у дослідженні АСТ 1 ($p < 0,001$).

АСТ 1

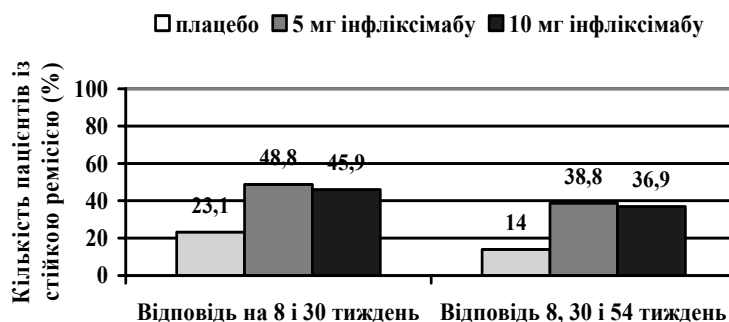


Рис. 1 б. Процентне співвідношення пацієнтів з помірним та важким НВК, які досягли стійкої ремісії у дослідженні АСТ 1 ($p < 0,001$).

Дослідження АСТ-2 тривало протягом 30 тижнів, на 8-му тижні клінічна відповідь спостерігалася у 29% пацієнтів з групи плацебо, у 64% – з групи 5 мг/кг інфліксімабу і 69% пацієнтів – з групи 10 мг/кг інфліксімабу (рис. 2 а), а на 30 тижні у 26%, 47%, 60% пацієнтів відповідно (рис. 2 б).

Пацієнти, які отримували лікування інфліксімабом, мали кращі показники заживлення слизової оболонки, значно зменшувалася середня доза кортикостероїдів, а показники безпеки були ідентичні групі пацієнтів, які отримували плацебо. В кінцевому рахунку, ці дослідження привели до рекомендації інфліксімабу для індукції та підтримання ремісії у пацієнтів з помірною і вираженою активністю виразкового коліту, які не піддаються іншим методам лікування [27]. У дослідженні ACCENT-1, в якому приймало участь

573 пацієнтів з помірною та важкою перебігом хвороби Крона, пацієнтам вводилася одна інфузія інфліксімабу у дозі 5 мг/кг. Респонденти на 2 тижні були рандомізовані для отримання подальшого вливання плацебо або інфліксімабу у дозі 5 мг/кг на 2 і 6 тижнях, а потім кожні 8 тижнів або інфліксімабу у дозі 5 мг/кг на 2 і 6 тижнях, а потім інфліксімабу в дозі 10 мг/кг кожні 8 тижнів [12]. На 2 тижні 58 % пацієнтів відповіли на лікування. На 30 тижні показники ремісії склали 21% (плацебо), 39% (5 мг/кг), і 50% (5 мг/кг, а потім 10 мг/кг) (рис. 3 а, б). Час втрати відповіді на лікування подовжувався, а доза кортикостероїдів зменшувалася. Пацієнтам, які втратили відповідь на лікування, було дозволено одноразово збільшити дозу подальшого вливання на 5 мг/кг.

Втрата ефективності і деякі побічні реакції були пов'язані з утворенням антитіл до інфліксимабу [6]. Їх відносять до «НАСAs» (людські протихимерні антитіла) або, вірніше, «АТІ» (антитіла до інфліксимабу), так як вони перехресно не реагують з іншими химерними антитілами або іншими анти-ФНП антитілами. Ймовірність утворення «НАСAs» нижча у пацієнтів, які отримують

підтримуючі інфузії інфліксимабу [7] або після лікування гідрокортизоном [6], азатиоприном, 6-меркаптопурином чи метотрексатом [9]. Тривалі перерви у лікуванні не рекомендуються [10] через ризик «сироваткової хвороби», яка розвивається у 25% пацієнтів і характеризується важкими артралгіями та втратою ефективності препарату, поряд з дуже високими титрами «НАСAs» [12].

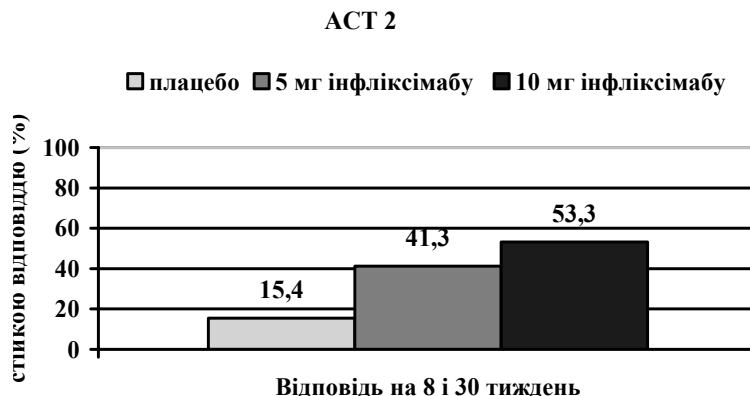


Рис. 2 а. Процентне співвідношення пацієнтів з помірним та важким НВК, які досягли стійкої клінічної відповіді у дослідженні АСТ 2 ($p < 0,001$).

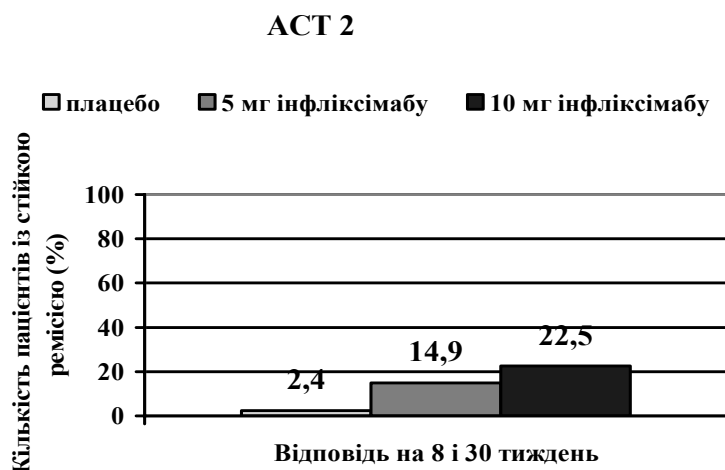


Рис. 2 б. Процентне співвідношення пацієнтів з помірним та важким НВК, які досягли стійкої ремісії у дослідженні АСТ 2 ($p < 0,001$).



Рис. 3 а. Процентне співвідношення пацієнтів з помірним та важким перебігом хвороби Крона, які досягли клінічної ремісії на 30 тижні у групі плацебо (група 1), групі 5 мг/кг інфліксимабу (група 2) і групі 5 мг/кг інфліксимабу на 2 тижні, а потім, починаючи із 6 тижня, 10 мг/кг кожні 8 тижнів (група 3).

Примітка: * – при порівнянні показників групи 1 і 2 $p = 0,003$, групи 2 і 3 $p = 0,386$ та групи 1 і 3 $p = 0,002$.

Клінічна відповідь на 54 тижні

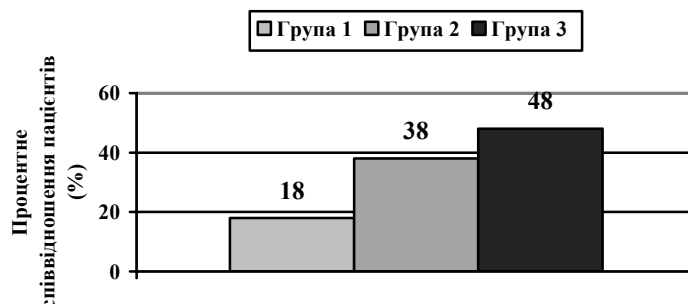


Рис. 3 б. Процентне співвідношення пацієнтів з помірним та важким перебігом хвороби Крона, які досягли клінічної відповіді на 54 тижні у групі плацебо (група 1), групі 5 мг/кг інфліксімабу (група 2) і групі 5 мг/кг інфліксімабу на 2 тижні, а потім, починаючи із 6 тижня, 10 мг/кг кожні 8 тижнів (група 3).

Примітка: * – при порівнянні показників групи 1 і 2 $p = 0,0001$, групи 2 і 3 $p = 0,143$ та групи 1 і 3 $p < 0,0001$.

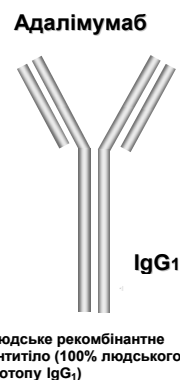
Найбільш частими побічними ефектами у всіх клінічних випробувань, які з однаковою частотою виникали у пацієнтів із інфліксімабом і тих, хто отримував плацебо, були інфекції верхніх дихальних шляхів, нудота, головний біль та інші шлунково-кишкові та респіраторні скарги [13].

У пацієнтів із РА інфліксімаб ефективний, у випадку недостатньої ефективності метотрексату. Ефект від застосування препарату зазвичай розвивається швидше, ніж при лікуванні БПВП, до того ж він більш ефективний, ніж пульс-терапія метилпреднізолоном. Клінічна ефективність його застосування не завжди корелює із сповільненням рентгенологічного прогресування. Найважливішою особливістю інфліксімабу (ремікейда) є та обставина, що він викликає трансформацію важкого деструктивного РА в більш легкий – «недеструктивний» [9]. Препарат призначають в дозі 3 мг/кг маси тіла, причому обов'язково в комбінації з низькими дозами метотрексату або лефлуномідом. При ревматоїдному артриті у разовій дозі 3 мг/кг, потім через 2 і 6 тижнів після першого введення і далі кожні 8 тижнів (загальна кількість введень – 5–6). За даними численних PCI (дослідження ASPIRE, START, BeSt), застосування інфліксімабу дозволило досягти клінічної ремісії у 21–35% хворих на РА і хорошого результату терапії – у 14–33%, ніж при проведенні ізольованої терапії метотрексатом – 14–15% і 5–20%, відповідно.

На сьогодні проведено кілька відкритих плацебо-контрольованих рандомізованих мультицентрових досліджень з вивчення ефективності химерних моноклональних антитіл до ФНП- α (інфліксімаб) при анкілозуючому спондиліті (АС) [18]. Аналіз цих досліджень показав, що ефективність анти-ФНП- α при АС і серонегативному спондилоартриті краща, ніж при ревматоїдному артриті. Вже наступного дня після введення інфліксімабу у дозі 5 мг/кг спостерігається істотне зменшення ранкової скрутості, болю в суглобах і хребті, аж до повного їх припинення. У 53% хворих на 12 тижні лікування спостерігалось зниження сумарного індексу активності BASDAI на 53% в порівнянні з 9% у групі плацебо. До 48 тижня половина хворих відповіла 50% зниженням критеріїв ASAS, що розцінюється як індукція ремісії. У ці критерії, розроблені робочою групою ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis), входить оцінка вираженості запалення, інтенсивності болю, функції ло-

комоторного апарату та самооцінка пацієнтом, при цьому поліпшення повинно бути не менш ніж на 20%, як мінімум трьох з чотирьох показників і не допускається погіршення жодного з них. На фоні проведеної терапії достовірно більше було хворих із частковою ремісією АС (у порівнянні з групою плацебо) [9]. Інфліксімаб активно впливав на всі прояви АС, включаючи позитивний вплив на прояви спондиліту, артриту, ентезіту, гострого переднього увеїту. Досягнутий результат лікування тривав і після припинення терапії інфліксімабом. Покращення настає вже до кінця першого дня введення препарату і більш виражено – наступного дня. Здатність анти-ФНП препаратів сповільнювати рентгенологічне прогресування патологічного процесу при АС потребує подальшого дослідження [12]. Згідно з рекомендаціями групи ASAS анти-ФНП- α терапію рекомендують проводити хворим з АС, рефрактерним щонайменше до двох НПЗП, недостатньою реакцією на місцеву стероїдну терапію і хворим з периферичною формою захворювання, в яких лікування сульфасалазином виявилось неефективним. Медикаментозна терапія біологічними препаратами при всій її значимості є лише одним, хоча й основним, компонентом комплексної терапії АС.

Адалімумаб



Адалімумаб є моноклональним людським IgG1 антитілом до ФНП- α . Він зв'язує вільні й мембранні ФНП і викликає апоптоз ФНП-продуруючих клітин [4]. Адалімумаб вводиться підшкірно за допомогою шприца або само-ін'єкційної ручки. Шприц містить 40

мг адаліумабу, який вводиться у вигляді разової дози. Окрім інфузійних ускладнень, адаліумаб має багато небажаних ефектів, як й інфліксимаб. У клінічних випробуваннях препарату реакції в місці ін'єкції реєструвалися у 20% пацієнтів (14% у групі плацебо).

Іншими спільними побічними реакціями були інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у місці ін'єкції, головний біль і синусити [11].

Клінічно значимі рівні антитіл до препарату ще не повністю визначені. На сьогоднішній день не має опублікованих клінічних досліджень по застосуванню адаліумабу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом.

Адаліумаб при хворобі Крона

Проведено кілька клінічних досліджень по застосуванню адаліумабу при ХК. Оскільки лікування пацієнтів адаліумабом при інших захворюваннях не розпочинається з початкових висок доз, адаліумаб повинен спочатку прийматися з навантажувальної дози 160 мг (чотири ін'єкції), а потім 80 мг (дві ін'єкції) через 2 тижні. Починаючи із 4 неділі, доза препарату становить 40 мг щотижня.

Пацієнти, які втрачають відповідь на лікування, переходять на щотижневе дозування препарату. Режим індукційної терапії адаліумабом у дозі 160 мг на початку, а потім 80 мг на 2 тижні був встановлений у ході двох клінічних випробувань.

У дослідженні CLASSIC I, 299 пацієнтів з помірним та важким перебігом ХК були рандомізовані для отримання двох ін'єкцій (на початку і на 2 тижні) плацебо або адаліумабу 40 мг/20 мг, ада-

ліумабу 80 мг/40 мг і адаліумабу 160 мг/80 мг [21]. Частота 4-тижневої ремісії була статистично вищою при лікуванні високими дозами адаліумабу (36%), ніж у групі плацебо (12%) (рис. 4).

Така сама навантажувальна доза 160 мг/80 мг застосовувалася у ході дослідження GAIN з 4-тижневою ремісією у 21% пацієнтів у порівнянні з 7% з групи плацебо [22]. Режим підтримуючої терапії адаліумабом у дозі 40 мг кожного 1–2 тижнів був встановлений у ході ще двох клінічних випробувань. У дослідженні CLASSIC II, 55 пацієнтів (20% від пацієнтів, яким проводилася індукційна терапія), що досягли ремісії після отримання двох ін'єкцій 40 мг адаліумабу на початку і на 2 тижні лікування, на 4 тижні були рандомізовані для отримання ін'єкцій підтримуючої терапії 40 мг адаліумабу кожного другого тижня, адаліумабу у дозі 40 мг щотижня або плацебо протягом решти року [24]. Підтримання ремісії спостерігалось у 68%, 83% і 39% пацієнтів, відповідно. У дослідженні CHARM, 778 пацієнтів, які досягли клінічної відповіді після отримання адаліумабу у дозі 80 мг на початку і 40 мг на 2 тижні були рандомізовані до трьох груп, як і в дослідженні CLASSIC II [25]. Підтримання ремісії протягом 1 року спостерігалось у 36%, 41% і 12% пацієнтів відповідно. Адаліумаб ефективний у деяких пацієнтів з ХК, які раніше відповідали на лікування інфліксимабом, але потім, або втратили відповідь на нього, або мала місце алергічна реакція на інфузію інфліксимабу і не можна було продовжувати терапію.

CLASSIC I: Результати на 4 тижні

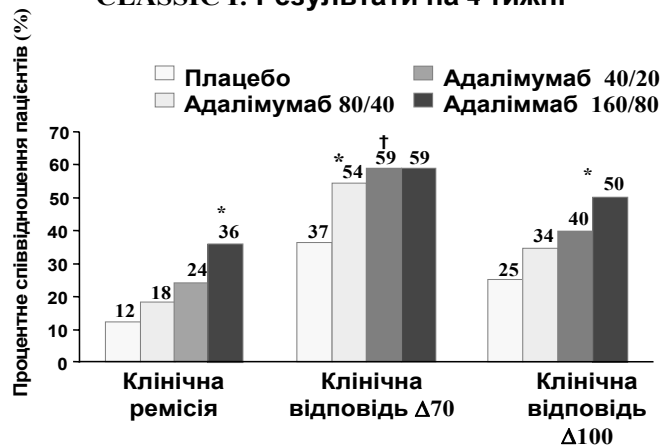


Рис. 4. Клінічна відповідь та ремісія у пацієнтів з помірним та важким перебігом ХК на протязі 4 тижнів. Примітка: * – $p < 0.05$; † $p = 0.001$; ‡ $p = 0.007$ при порівнянні з плацебо. Клінічна ремісія = індекс CDAI < 150. Клінічна відповідь = Δ70 чи Δ100 – це зменшення індексу CDAI на ≥ 70 або ≥ 100 від початкового.

У дослідженні GAIN (Визначення ефективності адаліумабу у пацієнтів, резистентних до інфліксимабу), 325 пацієнтів з помірно та вираженою активністю хвороби Крона були рандомізовані для отримання або двох ін'єкцій плацебо, або адаліумабу у дозі 160 мг на початку і 80 мг на 2 тижні. На 4 тижні ремісія спостерігалася у 7 і 21% пацієнтів з групи плацебо та адаліумабу відповідно. Частота ремісії була схожою у пацієнтів, які втратили відповідь на інфліксимаб (8%

проти 20%) і у пацієнтів із попередньою толерантністю до інфліксимабу (5% проти 22%).

Адаліумаб при РА

За даними дослідження (Wick M.C. et al. 2005, Nikass N. et al., 2006) де оцінювалася ефективність і безпечність препарату при активному РА, відповідь за критеріями ACR спостерігалася у 70–75% пацієнтів, які, як первинно, так і вторинно приймали (при заміні інфліксимабу) адаліумаб. Згідно даних реєстра DREAM (Kevit W., 2007), на

фоні лікування адалімумабом, зменшити дозу базових препаратів вдалося у 29% хворих ($p < 0,04$), а на фоні етанерцепта – у 23% пацієнтів з РА [9]. Проведені дослідження продемонстрували переваги адалімумабу перед іншими біологічними препаратами, а саме: зменшення числа випадків обгрунтованого припинення лікування, збільшення стартової дози препарату, виражене зменшення активності запалення, значне клінічне покращення перебігу хвороби та якості життя [2].

Адалімумаб при псоріазі

Нещодавно проведене дослідження REVEAL, де пацієнти з діагнозом псоріаз середнього та важкого ступеня важкості, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на отримання терапії, або плацебо, або адалімумабу у дозі 80 мг на початку, а потім в дозі 40 мг – кожного другого тижня на протязі 15 тижнів. Рандомізовані пацієнти раніше не отримували анти-ФНП терапії і погано реагували на топічну терапію.

Первинний аналіз проводився через 16 тижнів після початку дослідження по індексу PASI. Він описує зниження проявів псоріазу більше, ніж на 50% (PASI 50), на 75% і вище (PASI 75), і на 90% і вище (PASI 90), для оцінки динаміки стану пацієнтів з псоріазом у порівнянні з вихідними даними. Більше ніж 70% пацієнтів, що отримали терапію адалімумабом, досягли індексу PASI 75 в порівнянні з 6.5% пацієнтів з групи плацебо ($P < 0.001$). Відповідь на терапію адалімумабом у пацієнтів різних вікових груп: 74%, 70% і 61% пацієнтів досягли індексу PASI 75% у вікових групах до 40 років, від 40 до 64 років і старше 65 років, відповідно. Тривалість захворювання не вплинула на ефективність терапії адалімумабом, яка не відрізнялася у пацієнтів з різною тривалістю захворювання, від <10 років до більш, ніж 65 років. 78% і 68% пацієнтів з нещодавнім прийомом системної біологічної і небіологічної терапії, досягли індексу PASI 75%, відповідно. Крім того, терапія адалімумабом добре переноситься. 96.2% пацієнтів з групи адалімумабу завершили першу фазу дослідження у порівнянні з 89.2% пацієнтів з групи плацебо.

Цертолізумаб пегол

Цертолізумаб пегол



Цей препарат є пегельованим гуманізованим Fab-фрагментом, який зв'язується з ФНП-α [21]. Ранні дослідження по застосуванню цертолізумабу давали багатообіцяючі результати при ХК [24]. В останньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-

контрольованому дослідженні, яке нараховувало 662 дорослих пацієнтів з помірним та важким перебігом ХК, пацієнти були стратифіковані для одержання 400 мг цертолізумабу пеголу і плацебо підшкірно на початку лікування, на 2 і 4 тижнях, а потім кожний 4 тиждень [28]. Рівень клінічної відповіді на цертолізумаб був вищим, ніж на плацебо, тоді, як частота ремісії, однакова в обох групах.

В дослідженні PRECISE 2, яке нараховувало 668 дорослих з помірним і важким перебігом хвороби Крона, пацієнти отримували 400 мг цертолізумабу пеголу на початку лікування, на 2 і 4 тижнях [28]: 64% респондентів були рандомізовані для отримання 400 мг цертолізумабу пеголу або плацебо, в якості щомісячних ін'єкцій протягом 6 місяців.

На 26 тижні клінічна відповідь реєструвалася у 63% пацієнтів на лікування цертолізумабом в порівнянні з 36% у групі плацебо. У той час, як частота ремісії спостерігалася у 48% і 29% пацієнтів відповідно [29] (рис. 5). Подальші дослідження завершені і чекають публікацій. Найчастіше, терапія БП супроводжується розвитком таких побічних явищ:

- підвищенням ризику розвитку інфекцій (туберкульоз, реактивація латентної ТВС-інфекції, опортуністичні (лістеріоз, гістоплазмоз) та серйозні бактеріальні інфекції);
- розвитком інфузійних реакцій (переважно помірні, частіше при анти-ФНП-α);
- підвищенням ризику малігнізації (розвиток лімфоми, раку шкіри, меланоми, раку легень у пацієнтів – курців, а також при наявності ХОЗЛ);
- розвитком гематологічних порушень (панцитопенія, апластичної анемії);
- серцево-судинними порушеннями (погіршення симптоматики хронічної серцевої недостатності, прискорення розвитку атеросклеротичного ураження судин);
- пульмонологічними порушеннями (рідко інтерстиціальне захворювання легень);
- розвитком гепатиту (у разі супутнього вірусного гепатиту, погіршення його перебігу);
- аутоімуноподібним синдромом (індукований вовчаків синдром);
- неврологічними порушеннями (дем'єлінізуючі синдроми, неврит зорового нерва, хвороба Паркінсона).

Найбільш небезпечні ускладнення терапії БП – інфекції різного ступеня тяжкості, зокрема – ТВС (туберкульоз), поява яких у пацієнтів з ослабленим імунітетом може бути зумовлена надто сильною імуносупресією, хоча конкретний вид інфекції залежить від механізму дії БП [17]. Відомо, що ФНП-α відіграє важливу роль у формуванні захисту від ТВС-інфекції, саме тому блокада його суттєво підвищує ризик розвитку ТВС, причому клінічна картина латентного ТВС може бути атиповою. Отже, при вирішенні питання терапії анти-ФНП-α, слід провести ретельне обстеження пацієнта щодо виявлення можливих інфекцій. В ході застосування БП необхідно здійснювати моніторинг стану пацієнта [29].

PRECISE 2

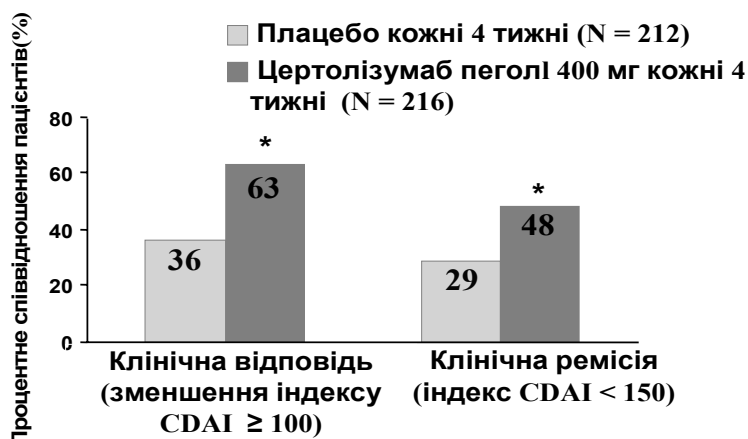


Рис. 5. Клінічна відповідь та ремісія у рандомізованих пацієнтів з хворобою Крона на 26 тижні (N=428). Примітка: * – $p < 0,001$.

Висновки

Лікування БП представлено впливом на В-клітинну, Т-клітинну ланки імунної системи, антицитокіновим впливом та комплемент спрямованою дією.

Анти-ФНП терапія ефективна для індукції, підтримання ремісії та заживлення слизової у пацієнтів з помірно і вираженою активністю НВК та ХК.

Анти-ФНП препарати здатні не лише активно впливати на суглобові, позасуглобові прояви, але й гальмувати рентгенологічне прогресування РА та АС. Шкірні та суглобові прояви псоріазу ефективно лікуються БП.

У недалекому майбутньому питання видужання хворих під впливом анти-ФНП стане реальністю.

1. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 348. – 601 p.
2. Braun J, Sieper J, Breban M, et al. Anti-tumor necrosis factor (therapy for ankylosing spondylitis: international experience // Ann Rheum Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl III). – P. 51–60.
3. Centocor. Com. Remicade (Infliximab) // Prescribing Information. – 2007. 43. Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin // Aliment Pharmacol Therap. – 2008. – Vol. 16. – 699 p.
4. Chey W.Y., Hussain A., Ryan C., et al. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 95. – 2530 p.
5. Colombel J.F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With CD: The CHARM Trial // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13. – 52 p.
6. Ehrenpreis E.D., Kane S.V., Cohen L.B. et al. Thalidomide therapy for patients with refractory CD: an open-label trial // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 33. – 76211 p.
7. Farrell R.J., Alsahli M., Jeen Y.T., et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in CD: A randomized controlled trial // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – 917 p.
8. Feagan B.G., Sandborn W.J. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of CDP571, a HMA to TNF-alpha, in patients with corticosteroid-dependent CD // A. P. Therap. – 2005. – Vol. 21. – 373 p.
9. Furst D. E., Keystone E.C., Rirkham B., et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // Ann Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 2–25.
10. Gordon F.H., Hamilton M.I., Donoghue S., et al. A pilot study of treatment of active UC with natalizumab, a HM antibody to alpha-4 integrin // Aliment Pharmacol Therap. – 2002. – Vol. 16. – 699 p.
11. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – 1541 p.
12. Hanauer S., Rutgeerts P., Targan S., et al. Delayed hypersensitivity to infliximab (Remicade) re-infusion after a 2–4 year interval without treatment //Gastr.1999. – Vol. 116. – 731 p.
13. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – 323 p.
14. Hanauer S.B., Wagner C.L., Bala M., et al. Incidence and importance: antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in CD // Clin. Gastroenterol Hepatol. – 2004. – Vol. 2. – 542 p.
15. Hyams J.S., Wilson D.C., Thomas A, et al. Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 44. – 185 p.
16. Jarnerot G., Hertvig E., Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – 1805 p.
17. Keane J., Gershon S., Wise R.P., et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – 1098 p.
18. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., et al. Serious infections and mortality in association with therapies for CD TREAT registry // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – 621 p.
19. MacDonald J.K., McDonald J.W. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 6. – 97 p.
20. Nakelchik M., Mangino J.E. Reactivation of histoplasmosis after treatment with infliximab // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 1. – P. 12–78.

21. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M., et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents // *IBD*. – 2007. – Vol. 13. – 1323 p.
22. Present D.H., Rutgeerts P., Targan S., et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – 1398 p.
23. Probert C., Hearing S.D., Schreiber S., et al. Infliximab in steroid-resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – 99 p.(abstract).
24. Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S., et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – 228 p.
23. Sandborn W.J., Hanauer S.B. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians // *Am.J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – 2962 p.
25. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., et al. Adalimumab induction therapy for CD previously treated with infliximab: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – 829 p.
26. Sandborn W.J., Hanauer S.B., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – 1232 p.
27. Sands B.E., Tremaine W.J., Sandborn W.J., et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study // *IBD*. – 2001. – Vol. 7. – 83 p.
28. Schreiber S., Khaliq-Kareemi M., Lawrance I.C., et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – 239 p.
29. Sutters A.J., Foulkes R., Opal S.M., et al. Differential effect of isotype on efficacy of anti-TNF alpha chimeric antibodies in experimental septic shock // *J. Exp. Med.* – 1994. – Vol. 179. – 849 p.

Отримано: 10 січня 2010 р.

Прийнято до друку: 25 січня 2011 р.