

ИНОВАТИВНИ МЕДИКАМЕНТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ



г-р Стефка
Нейчева,
г-р Бойчо Опаранов

ВМА-София,
Отделение по
ревматология

МУ-Пловдив

Ревматоидният артрит (РА) е хронично, възпалително-ставно заболяване. Освен ставно ангажиране, заболяването може да протече със засягане на редица вътрешни органи като бял дроб, сърце, бъбреци, стомашно-чревен тракт, централна нервна система, съдове.

През последните 25 години лечението на РА се промени драстично, еволюирайки от „стратегия за намаляване на болката“ до въвеждането на медикаменти, които намаляват болестната активност, забавят и дори спират рентгенологичната прогресия (treat to target)^[1]. С новите биологични болест-модифициращи антиревматични средства (бБМАРС) и таргет-специфични болест-модифициращи антиревматични средства (тсБМАРС) се цели постигане на ремисия. Когато това е невъзможно (при дългогодишен или агресивен артрит) – ниска болестна активност.

Биологичните БМАРС са моноклонални антитела, насочени срещу проинфламаторни цитокини, секретирани от клетките на възпалената синовия като Tumor-necrosis factor- α (TNF α), Cluster of differentiation-20 (CD-20) положителните В-лимфоцити,

РЕВМАТОИДНИЯТ АРТРИТ Е ВЪЗПАЛИТЕЛНО СТАВНО ЗАБОЛЯВАНЕ, СВЪРЗАНО С ХРОНИЧНА БОЛКА, нарушен функционален капацитет и влошено качество на живот. 33% от болните не са в състояние да работят 5 години след началото на заболяването. Освен това, ревматоидният артрит намалява продължителността на живота с 5-10 години. Ранното откриване и навременното лечение на заболяването са ключови фактори за прогнозата на болестта.

Навлизането на биологични болест-модифициращи антиревматични средства (бБМАРС) и таргет-специфични болест-модифициращи антиревматични средства (тсБМАРС) промени революционно разбиранията за лечение и дългосрочната прогноза при ревматоидния артрит. Тези медикаменти са насочени срещу определени възпалителни молекули и вътреклетъчни сигнални пътища, които играят ключова роля в патогенезата на болестта. Употребата им дава обещаващи резултати в борбата с това системно аутоимунно заболяване, като намалява броя на болезнените и оточни стави, сутрешната скованост, нормализира серумните стойности на острофазовите показатели, повишава функционалния капацитет на болните, както и забавя появата на рентгенологичните промени, подобрява качеството на живот на пациента и прогнозата на болестта.

Част от пациентите не започват лечението си с болест-модифициращи антиревматични средства поради страх от нежелани лекарствени реакции. Друг не малък процент преустановяват самоволно назначеното лечение поради липса на ефект и/или проява на странични действия на приемания медикамент. Това е свързано с голям риск от висока болестна активност, необратима прогресия на ставната увреда, тежка инвалидизация на болния и намалена преживяемост.

Ключови думи:

биологични
лекарства,
JAK-кинази,
лечение,
ревматоиден
артрит

Interleukin-1 (IL-1) и Interleukin-6 (IL-6), и фузионни протеини (срещу разтворимия рецептор на IL-1 и извънклетъчния домейн на CTLA-4).

Таргетирането на TNF- α се оказва един от основните терапевтични подходи при РА, свързани с инхибирането на един-единствен цитокинов път, активиран под действие на възпалителни медиатори и цитокини като IL-1, Interferon- γ (INF- γ), аутокринно от TNF и както редица други цитокини.

Първият одобрен за употреба при РА anti-TNF медикамент (1999 г.) е инфликсимаб (INF)^[2]. През 2000 г. е първият одобрен рецепторен фузионен протеин, насочен срещу anti-TNF- α и TNF- β етанерцепт (ETN)^[4]. През 2003 г. адалимумаб (ADM) е първото одобрено от FDA изцяло човешко моноклонално антитяло срещу TNF- α ^[4]. TNF- α е основен проинфламаторен цитокин с ключова роля в патогенезата на РА.

Отделните биологични препарати, включително и отделните субкласове anti-TNF медикаменти се различават по молекулна структура, полуживот, начин на приложение, дозови интервали и имуногенност.

INF е химерично моноклонално IgG1 антитяло. Състои се от 75% константен човешки и 25% миши вариабелен регион^[3]. Свързва се с разтворимия и мембранно-свързан TNF α . Блокира свързването на цитокина с рецептора и прекъсва вътреклетъчната сигнализация. Това потиска биологичната активност. Прилага се в дози 3-5 mg/kg т.м. и.в. на седмица 0, 2, 6 и след това на всеки 8 седмици.

ETN е димер, състоящ се от извънклетъчната част на двата рецептора за TNF, свързани към Fc – фрагмен-

та на човешкия IgG1. Представлява разтворим TNF-рецепторен фузионен протеин. Свързва се с TNF α и TNF β в циркулацията и блокира взаимодействието с рецепторите за TNF по клетъчната повърхност. Дозата за възрастни пациенти с РА е 50 mg s.c. седмично.

ADM е изцяло човешко, рекомбинантно, моноклонално IgG1 антитяло срещу TNF α . То инхибира свързването както на разтворимия, така и на мембранно-свързания TNF α . Структурата и функцията му е идентична с човешкия IgG1. Това предопределя значителната му селективност към TNF α и ниска имуногенност. Той не се свързва и не повлиява други цитокини^[4]. Прилага се подкожно в доза за възрастни с РА 40 mg s.c. на 2 седмици. При недостатъчен ефект дозата може да бъде увеличена на 40 mg s.c. седмично или 80 mg s.c. на две седмици.

Certolizumab (CTZ) е единственият anti-TNF препарат, съдържащ пегилиран Fab фрагмент от хуманизирано anti-TNF антитяло. Свързва както разтворимия, така и мембранно свързания TNF α . В структурата му липсва Fc-фрагмент. Това намалява Fc-медираните ефекти като комплексна зависима цитотоксичност и антитяло зависима, клетъчно-медирана цитотоксичност, каквито се наблюдават при другите anti-TNF α препарати (ADM и INF)^[5] и RTX^[6]. Предполага се, че липсата на Fc-фрагмент предотвратява свързването на медикамента с FcRn, който е отговорен за трансфера през плацентарната бариера на майчините имуноглобулини по време на бременност. Пегилацията значително подобрява фармакокинетичните свойства на медикамента и неговата бионаличност, като удължава

полуживота на Fab молекулата в циркулацията^[7]. Медикаментът се задържа по-дълго във възпалените стави в сравнение с адалимумаб или инфликсимаб поради пегелацията и отсъствието на Fc-рецепторно медирано очистване на Fab^[8]. Прилага се в доза 400 mg s.c. на 2^{ра} и 4^{та} седмица, след което 200 mg s.c. на 2 седмици.

Golimumab (GOL) – напълно човешко моноклонално IgG1 антитяло срещу TNF α . Прилага се под формата на подкожни инфекции в доза 50 mg мес.

Мета-анализи показват, че липсва статистически значима разлика в ефикасността като монотерапия на субкласовете anti-TNF препарати (ETN, ADM, INF, CZP) по отношение на ACR 20, ACR 50 и ACR 70^[9].

През 2009 г. FDA одобрява нов клас биологичен медикамент, насочен срещу разтворимия и мембранно-свързан Interleukin-6 (IL-6R)^[4]. IL-6 стимулира пролиферацията на В-лимфоцитите, тяхната диференциация в плазматични клетки и синтеза на имуноглобулини. IL-6 играе роля не само в ставното възпаление. На него се приписват извънставните прояви при РА като астено-агинамия, фебрилитет, анемия, промените в настроението и депресията, тип 2 захарен диабет и повишения сърдечно-съдов риск.

Tocilizumab (TOZ) е първото рекомбинантно хуманизирано anti-IL6 рецепторно антитяло. Свързва както разтворимия, така и мембранно свързан IL-6R, като инхибира свързването на IL-6 към неговия рецептор (IL-6R) и комплекса gp130^[10]. Прилага се под формата на инфузия 8 mg/kg т.м. един път месечно и като подкожни инжекции 162 mg подкожно седмично.

Друг клас медикамент е **Rituximab (RTX)**. Представлява химерично

мише/човешко моноклонално анти-тяло. Представлява гликолизирани имуноглобулин с човешки IgG1 срещу CD-20 на В-левкоцитите. Препаратът е показан в комбинация с метотрексат за лечение на възрастни пациенти с активен ревматоиден артрит, които не се повлияват достатъчно или имат непоносимост към други БМАРС, включително един или повече TNF-инхибитори. За Европа стандартната доза ритуксимаб е 1000 mg и.в. на 1^{-ва} и 15^{-та} ден. Необходимостта от допълнителни курсове трябва да се преценява на 24 седмици след предшестващия курс. Повторното лечение трябва да се приложи, ако е активна болестта. В противен случай повторното лечение трябва да се забави до възвръщане на активността на заболяването.

Лечението с ADM, INF и ETN в България започва през 2010 г. По-късно са одобрени TOZ, CZP, RTX, GOL, тсDMARDs.

От 2018 г. в България станаха достъпни тсБМАРС, което даде нова терапевтична алтернатива на болните с РА.

ТсБМАРС са насочени срещу определени Janus-кинази (JAK-кинази). Тези вътреклетъчни ензими биват 4 вида – JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2(TYK2). Активират се след като цитокините се свържат с цитоплазмения регион на съответния си рецептор. Това, от своя страна, води до активация на транскрипционни протеини (Signal Transducer and Activator of Transcription – STAT), които се транслоцират до ядрото и регулират транскрипцията на определени гени, т.нар. JAK-STAT сигнален път^[11]. JAK инхибиторите се различават леко по отношение на тяхната селективност спрямо JAK-киназите. Различните цитоки-

ни, участващи в патогенезата на РА се потискат различно в зависимост от коя от четирите JAK-кинази е таргетирана. Въпреки това в клиничната практиката не се наблюдават големи различия по отношение на клиничната ефективност на различните тсБМАРС^[12].

Тофацитиниб е одобрен за употреба в България през юни 2018 г. Потиска JAK3-киназата, като показва и слаба селективност спрямо JAK1 и JAK2. Прилага се под формата на таблетки в доза 2x5 mg дневно или 11 mg енократно дневно.

Барицитиниб инхибира JAK1 и JAK2-киназите. Таблетна форма, която се прилага веднъж дневно от 4 mg.

Упадацитиниб е втора генерация инхибитори на JAK-киназите, блокиращи селективно JAK1, одобрен за употреба през януари 2021 г., 15 mg таблетки, които се прилагат веднъж дневно.

ACR/EULAR разработиха препоръки за лечение на пациенти с РА. Според тях кБМАРС, сред които е МТХ, както и КС са първа линия на лечение^[13]. Други кБМАРС са сулфасалазин, хидроксихлороквин, лефлуномид. НСПВС и КС се използват като симптоматични средства. Те не спират структурната увреда. Биологичните и таргет специфични средства влизат в съображение след неуспех от лечение с две или повече кБМАРС, както и при наличие на лоши прогностични фактори.

Оценката на лечението трябва да се прави на всеки 1-3 месеца при пациенти с висока до умерена активност на болестта, а корекции на терапията на всеки 3-6 месеца, ако целта не е достигната^[14].

Част от пациентите не започват лечението си с БМАРС поради страх

от нежелани лекарствени реакции (НЖЛР). Основните притеснения на болните са свързани имunosупресията и/или развитие на злокачествени заболявания. Друг, не малък процент, преустановяват самотолно назначеното лечение поради липса на ефект и/или възникнали НЖЛР. Това е свързано с голям риск от висока болестна активност, необратима прогресия на ставната увреда, тежка инвалидизация на болния и намалена преживяемост.

Рискът от тежки инфекции е нисък както за БМАРС, така и за тсБМАРС и варира 1-4/100 пациенто години^[15-17]. Като много често се класифицират инфекциите на ГДП при всички класове БМАРС и тсБМАРС, възникващи в >1/10 пациенти^[15]. С по-голяма честота при лечението с малки молекули се среща реактивацията на инфекция с херпес зостер^[16]. Като цяло НЖЛР, които се наблюдават при JAK-инхибиторите и БМАРС, са сходни.

Ревматоидният артрит се характеризира с нарушена функция на имунната система и лечението му включва медикаменти, които модулират ненормално високо работещия имунитет. Имунната система е ключова в защитата от развитие на злокачествени заболявания, което е причината за по-голямата честота на някои неоплазми като лимфоми, белодробен карцином, немаланомния рак на кожата при пациенти с РА в сравнение с общата популация^[17]. Влиянието на БМАРС върху развитието на злокачествени заболявания е противоречиво. Според едни автори приемът на БМАРС е свързан с по-голям риск от развитие на злокачествени заболявания^[21,22]. Последните популационно базирани проучвания обаче не само не показ-

ват допълнителен риск освен този, който вече съществува при пациентите с РА, но и предполагат, че високата болестна активност крие по-голям риск от развитие на лимфопрлиферативни заболявания^[18,19]. Рискът от развитие на злокачествени заболявания при лечението с JAK-кинази е сходен с този при лечение с БМАРС.

Значителна роля за развитието на първична и/или вторична лекарствена резистентност, както и НЖЛР при употребата на БМАРС, се дължат на образуването на антислекарствени антитела (ADA). Различната имуногенност на отделните препарати до голяма степен предопределя тяхната ефективност и поносимост.

Хуманизираните и напълно човешки моноклонални антитела имат ниска имуногенност и поради това по-добри фармакологични свойства, но въпреки това също могат да индуцират образуването на антислекарствени антитела^[18].

Установено е, че едновременната употребата на МТХ с БМАРС може да намали титрите на антислекарствените антитела, да подобри ефективността на биологичния препарат^[19], да намали НЖЛР и по този начин да подобри комплайънса и персистенса към лечението. Намаляването на анти-IFX и анти-ADA антителата е свързано с времето на експозиция на МТХ и вероятно са необходими поне 6 месеца лечение с МТХ за намаляване на титъра на ADA^[20]. По-високата доза на МТХ (≥ 22.5 mg седмично) е свързана с по-нисък риск от развитие на ADA^[21].

Откриването на БМАРС и тсБМАРС промени революционно представите ни за лечение на РА, даде възможност ако не за спиране, то за драматично намаляване на болест-

ната прогресия и структурната ставна увреда. При добър профил на безопасност дадох възможност за подобряване качеството на живот на пациентите с възпалителни ставни заболявания и прогнозата на болестта. ■

книгопис:

- Nagy G, Roodenrijs NM, Welsing PM, et al EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:31-35.
- И.Първова, Дисерт.титул Клинични аспекти на нежеланите лекарствени реакции при употреба на биологични лекарствени продукти за лечение на ревматоидни заболявания при българската популация пациенти. 2018 (7-8).
- Klotz U, Teml A, Schwab M: Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8):645-60. doi: 10.2165/00003088-200746080-00002.
- Carter R. Ellis; Chaudhary Ehtsham Azmat; Adalimumab; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan; Last Update: May 5, 2021.
- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P: Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Nov; 13(11):1323-32.
- Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant.* 2006 May; 6(5 Pt 1):859-66.
- Chapman AP, Antoniw P, Spitali M, West S, Stephens S, King DJ: Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-lives. *Nat Biotechnol.* 1999 Aug; 17(8):780-3.
- Palfiraman R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A; Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods.* 2009 Aug 31; 348(1-2):36-41.
- Aaltonen Kalle J., Virkki Liisa M., Malmivaara Antti, Kontinen Yrjö T., Nordström Dan C., Blom Marja. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012.
- Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L; The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Jul; 13(7):399-409.
- Yamaoka, K., & Tanaka, Y. (2013). Targeting the Janus kinases in rheumatoid arthritis: focus on tofacitinib. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(1), 103–113. doi:10.1517/14656566.2014.854771.
- Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase Inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(6):953–962.
- <https://ard.bmj.com/content/79/6/685>.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T, American College of Rheumatology Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jan; 68(1):1-25.
- Clarke, B., Yates, M., Adas, M., Bechman, K., & Galloway, J. (2021). The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology*, 60(Supplement_2), ii24–ii30. doi:10.1093/rheumatology/keaa895.
- Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:2503–12. [PubMed] [Google Scholar].
- Smitten A, Simon T, Hochberg M. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R45.
- HAHA—nothing to laugh about. Measuring the immunogenicity (human anti-human antibody response) induced by humanized monoclonal antibodies applying ELISA and SPR technology. *Nechansky A; J Pharm Biomed Anal.* 2010 Jan 5; 51(1):252-4.
- Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):43–52.
- Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1955–1960.
- Murdaca, G., Negrini, S., Greco, M., Schiavi, C., Giusti, F., Borro, M., & Puppo, F. (2019). Immunogenicity of infliximab and adalimumab. *Expert Opinion on Drug Safety*. doi:10.1080/14740338.2019.160211.

