

ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА ПАЦИЕНТА

Цв. Петранова и И. Шейтанов

Клиника по ревматология, Медицински университет – София

Резюме. Хроничните заболявания, към които принадлежи и ревматоидният артрит (РА), често са свързани с лош комплайънс и персистънс по отношение на лечението. За оптимизирането на тези показатели е необходимо оценките и предпочитанията на пациентите да се превърнат в основен източник на информация за клиничните ръководства за терапия на РА. Проучването RAISE (Rheumatoid Arthritis: Insights, Strategies & Expectations) е образователна инициатива, изследваща мениджмънта и лечението (биологично и небологично) на РА от две страни – от страна на лекарите и от гледната точка на пациентите. Оценени са и най-важните за пациентите качества на прилагания медикамент – постоянното и сигурно действие, доказаната терапевтична ефикасност, по-малкото странични реакции в мястото на приложение, редуцираният режим на дозиране, по-лесният механизъм за самостоятелно инжектиране и простите инструкции. Резултатите показват, че биологичната терапия (Enbrel, Humira, Remicade) повлиява повечето тежки симптоми на РА. Сигнификантно по-голям брой от лекуваните спрямо нелекуваните с биологични средства пациенти са удовлетворени от постигнатия ефект. В обзора е направен и кратък преглед на проучванията на Simponi (Golimumab) при пациенти с РА. Simponi е ново TNF- α човешко моноклонално антитяло, което отговаря на предпочитанията и потребностите на пациентите – има удобен начин на приложение – една подкожна апликация веднъж месечно, много добра терапевтична ефективност, запазваща се през целия период между апликациите, редуцирани са болката и възпалението в мястото на приложение.

Ключови думи: ревматоиден артрит, биологична терапия, TNF- α инхибитори

Tzv. Petranova and I. Sheytanov. TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS FROM THE PATIENT PERSPECTIVE

Summary. Chronic diseases, to which rheumatoid arthritis (RA) belongs, are often associated with poor compliance and persistence to therapy. For the optimization of these parameters, it is necessary that patients' perceptions and preferences become a major source of information for the clinical guidelines for treatment of RA. The RAISE (Rheumatoid Arthritis: Insights, Strategies & Expectations) survey is an educational initiative designed to explore the management and treatment (biologic and non-biologic) of RA, from both physician and patient points of view. The results show that biological therapies (Enbrel, Humira, Remicade) offered relief for the most severe symptoms of RA. Significantly more biologic experienced than biologic naive patients were satisfied with their current medication. The most important characteristics of treatment from the patient point of view were evaluated – proven and consistent efficacy between doses, fewer reactions at the injection site, reduced dosing frequency, easier to use device for self-injection and simple instructions. In addition, a summary of Simponi (golimumab) studies in patients with RA is presented. Simponi is a new TNF- α human monoclonal antibody that provides a new opportunity to meet the unmet needs and preferences of patients – a convenient method of administration – subcutaneously, once monthly at the same date, very good therapeutic efficacy, maintained between doses, reduced pain and inflammation at the site of injection.

Key words: rheumatoid arthritis, biologic therapy, TNF- α inhibitors

Хроничните нетерминални заболявания, каквото е и РА, често са свързани с лош комплайънс и персистънс по отношение на лечението. Необходимо е по-дълбоко изясняване на причините, които имат отношение към този факт, и на връзката им с подобрението на изхода от терапията. Оценките и предпочитанията на пациентите са фундаментални опорни точки в базираната на доказателства практика, въпреки че съществуващите до момента ръководства им отдават малко значение в избора на конкретна терапия.

Проучването RAISE (Rheumatoid Arthritis: Insights, Strategies & Expectations) [1] е образова-

телна инициатива, която има за цел да изясни различните елементи на мениджмънта и лечението на РА от две страни – от страната на лекарите и от гледната точка на пациентите. То хвърля светлина върху това, как пациентите с РА живеят със своята болест и как лечението може да промени възможностите им да се справят с нея. Първата част на програмата включва обширно допитване до пациентите с няколко цели:

- да се вникне в техните усещания и отношението им към терапията;
- да се определи кои от здравните им нужди не са достатъчно удовлетворени;

– да се даде възможност на лекарите да добият по-ясна представа за очакванията и неудовлетворените нужди на пациентите от лечението [1].

Изследването обхваща 9 страни – 8 европейски държави и Канада. В него са включени 596 пациенти с РА, които са провеждали биологична терапия (TNF- α инхибитори) или са подходящи за биологично лечение, но до момента не са лекувани с такова. Критериите, по които е преценявана необходимостта от биологична терапия, са базирани на голям брой клинични показатели. Като подходящи за този тип лечение са оценени пациенти, отговарящи на всички следващи критерии: ерозивен артрит, оценка на болестната активност (DAS 28) > 3,2 или изразен острофазов отговор, както и умерена до висока активност по преценка на лекуващия лекар. При пациентите, провеждали биологична терапия, са използвани три анти-TNF- α медикамента – Enbrel, Humira, Remicade, със съответно подкожен или интравенозен път на приложение. 77% от интервюираните пациенти са жени на средна възраст 56 години, като подходящите за биологично лечение са сигнификантно по-възрастни от провеждалите биологична терапия (57,4 спрямо 54,1 години). Две трети от анкетираните пациенти оценяват здравето си като добро или по-добро, а 50% се самооценяват като инвалидизирани по отношение на ръцете. Около 66% от пациентите преценяват, че настоящото им лечение води само до временно подобрене на симптомите, а 20% – че то не дава достатъчни резултати. Повече от половината от анкетираните (51%) усещат, че болестта контролира техния живот, а една трета смятат, че нищо не може да се направи, за да се спре прогресията на болестта. Всичко това обуславя необходимостта от нови терапевтични възможности [1].

ЛЕЧЕНИЕ И НЕУДОВЛЕТВОРЕНИ ПОТРЕБНОСТИ

Резултатите от проучването показват, че биологичната терапия повлиява повечето тежки симптоми на РА при голяма част от пациентите. Около половината от пациентите с изразена болестна активност намират значително подобрене в хода на лечението с биологични агенти. По-голямата част от интервюираните са съгласни, че анти-TNF- α медикаментите, включени в проучването, подобряват техните симптоми и качество на живот в сравнение с предишното небологично лечение. Повлиян е както физическият, така и емоционалният статус на паци-

ентите. Сигнификантно по-голям брой от лекуваните с биологични средства спрямо подходящите за биологична терапия заявяват своето удовлетворение от настоящата терапия по отношение на удобство, ефективност, настъпване на краткотрайно или дългосрочно облекчение, редуция на пристъпите, забавяне на прогресията на болестта и ставната деформация. Въпреки това около 25% от лекуваните с биологични средства изпитват болка от инжекцията и 19% наблюдават зачервяване на мястото на убождането. Повечето пациенти предпочитат приложението на медикамента да е веднъж вместо два пъти месечно, както и подкожното, вместо интравенозното приложение. Пациентите приемат като най-големи ползи от лечението редуцията на болката и отока, добрата поносимост, както и възможността за самостоятелно приложение на медикамента. Повлияването на болката, отока и умората са посочени като предимства на лечението от сигнификантно по-голям брой пациенти, използвали биологична терапия [1].

БИОЛОГИЧНО-НАИВНИ ПАЦИЕНТИ И ТЯХНОТО ОТНОШЕНИЕ КЪМ БИОЛОГИЧНАТА ТЕРАПИЯ

Установява се, че малък процент (38%) от подходящите за биологично лечение пациенти са наясно с тази терапевтична възможност за лечение на РА, като само на 11% от тях такава терапия е била предлагана от лекар. Пациентите са склонни да опитат инжекционно биологично лечение, ако е установено, че то е свързано със значителен напредък в терапевтичните възможности и би спряло прогресията на РА, както и би облекчило бързо и за продължителен период симптомите на болестта [1].

И в двете терапевтични групи има пациенти с незадоволени потребности и необходимост от подобряване на броя „лоши“ дни за месец, сигнификантна моментна болка и продължаващо наличие на симптомите през повечето дни. Като цяло подходящите за биологична терапия пациенти се нуждаят в по-голяма степен от подобряване на терапията [1].

Базирайки се на резултатите от цитираното проучване, става ясно, че биологичната терапия води до значителна разлика в състоянието на пациентите. Въпреки това данните по отношение на поносимостта на биологичните средства, както и усещането за болка на мястото на убождането и страничните реакции насочват към необходимостта от подобрене на терапията [1].

Когато вземат решение за биологична терапия, пациентите с РА предпочитат продукт, кой-

то действа постоянно и сигурно и е толкова ефективен, колкото наличните в момента биологични средства, редуциращ болката и реакцията в мястото на инжектиране, в режим на дозиране веднъж месечно, по-лесен за приложение механизъм за самостоятелно инжектиране и прости инструкции [1].

SIMPONI (GOLIMUMAB) – НОВ ВЪЗМОЖЕН ОТГОВОР ЗА НЕУДОВЛЕТВОРЕНИТЕ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОТРЕБНОСТИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С РА

Golimumab е ново TNF- α човешко моноклонално антитяло, с висок афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF- α , което предотвратява свързването му с рецепторите. Обичайната доза на приложение е 50 mg месечно. Постава се подкожно, веднъж месечно на една и съща дата, чрез предварително напълнена писалка или спринцовка с готов инжекционен разтвор. Има лесен за приложение механизъм и след подходящо обучение пациентите могат сами да си го инжектират. Приложението на Golimumab се улеснява и от възможността за използване на специално конструирано за пациенти със засягане на ставите на ръцете ергономично устройство (SmartJect). Предимствата на Golimumab са еднократното месечно приложение, сравнено с веднъж седмично или на всеки две седмици при другите TNF- α инхибитори, и потенциалът за по-малко реакции на мястото на приложение. По-малкият обем на разтвора (0.5 ml) и използването на L-хистидин като буфер вместо цитрат също допринасят за намаляване на болката при инжектиране и честотата на реакции на мястото на приложение [2-5].

Клиничната ефективност на Golimumab при умерено тежък и тежък активен РА е доказана в три големи, многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания – GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER [3-12].

GO-FORWARD

Целта на проучването е да се оценят ефикасността и безопасността на подкожното приложение на Golimumab на всеки 4 седмици, със или без Methotrexate (MTX), върху признаците и симптомите на РА при пациенти с активна болест въпреки лечението с MTX. Установен е процентът на пациенти, постигнали ACR20 отговор на 14-та седмица, както и подобрението на HAQ скор спрямо изходните стойности на 24-та седмица. Резултатите показват сигнификантно

намаление на признаците и симптомите на РА и подобрене на физическата функция при пациентите, лекувани с Golimumab. Процентът на пациентите, постигнали ACR20 отговор на 14-та седмица е бил 33.1% в групата на плацебо + MTX, 44.4% ($p = 0.059$) в групата на Golimumab 100 mg + плацебо, 55.1% ($p = 0.001$) в групата на Golimumab 50 mg + MTX и 56.2% ($p, 0.001$) в групата на Golimumab 100 mg + MTX. На 24-та седмица медианните подобрения спрямо изходните нива в HAQ-DI оценките са били съответно 0.13, 0.13 ($p = 0.240$), 0.38 ($p, 0.001$) и 0.50 ($p, 0.001$). Сигнификантни подобрения спрямо групата на MTX се демонстрират и по отношение на другите показатели за ефикасност – ACR50, ACR70, ACR-N, DASS28 отговор и ремисия, трайна DASS28 ремисия ($p < 0.001$ за повечето сравнения) [6].

Проучването доказва, че добавянето на Golimumab на всеки 4 седмици към лечението с MTX бързо и сигнификантно намалява признаците и симптомите на РА, подобрява физическата функция, умората и качеството на живот на пациентите. Ефикасността се запазва и през втората година от лечението [6-9].

GO-BEFORE

Проучването оценява безопасността и ефикасността на Golimumab при пациенти с активен ревматоиден артрит (РА), нелекувани преди това с MTX. Включва 52-седмична двойнослепи, плацебо-контролирана фаза и 5-годишно открито продължение [10].

Пациенти, които не са лекувани преди това с MTX ($n = 637$), са рандомизирани към една от 4 терапевтични групи: плацебо инжекции + MTX капсули (група 1), Golimumab 100 mg подкожни инжекции + плацебо капсули (група 2), Golimumab 50 mg подкожни инжекции + MTX капсули (група 3) или Golimumab 100 mg подкожни инжекции + MTX капсули (група 4). Първични крайни цели за оценка на ефикасността са процентът пациенти, постигнали ACR50 отговор на 24-та седмица, и промяната спрямо изходното ниво в модифицирания Sharp/van der Heijde скор на 52-ра седмица. Измервани са също ACR20, ACR70 и ACR90 отговорите. За оценка на физическата функция е използван индексът HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index) [10].

Резултатите от проучването GO-BEFORE на 24-та седмица показват, че подкожното приложение на Golimumab веднъж на всеки 4 седмици заедно с MTX значимо намалява признаците и

симптомите на активен РА, подобрява физическите функции и значимо забавя прогресията на ставните увреждания. По-голям процент пациенти, лекувани с Golimumab 50 mg, постигат първичната крайна цел – ACR50 на 24-та седмица (40.3% спрямо 29.4%, $p < 0.05$ спрямо плацебо). ACR 20 отговор се наблюдава още на 4-та седмица. Сигнификантни подобрения се установяват и по отношение на допълнителните показатели за ефикасност – ACR20, ACR70, ACR90, ACR-N, DASS28 отговор и ремисия, трайна DASS28 ремисия, HAQ-DI, процент пациенти с повишение в нивото на хемоглобина с над 10 g/L. Ефикасността се запазва и през втората година от лечението [10, 11].

GO-AFTER

GO-AFTER е първото до момента проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, оценяващо ефективността на TNF- α инхибитор при пациенти с активен РА, които вече са лекувани с един и повече TNF- α инхибитори. Проучването оценява ефикасността и безопасността на Golimumab при пациенти с активен РА, при които е приложено лечение с един или повече TNF инхибитори и не е постигнат задоволителен терапевтичен отговор. Общо 461 пациенти са рандомизирани двойносляпо и двойномаскирано в съотношение 1:1:1 на подкожни инжекции с плацебо, Golimumab 50 mg и Golimumab 100 mg на всеки 4 седмици. Първичната крайна цел е подобрение с $\geq 20\%$ в ACR критериите за оценка на ревматоидния артрит (ACR20) на 14-та седмица. Оценявани са също ACR20 на 24-та седмица, ACR50 и ACR70 на 14-та и 24-та седмица, ACR-N на 14-та и 24-та седмица; DASS 28 (CUE) на 14-та и 24-та седмица; SDAI (опростен индекс за оценка на болестната активност) на седмица 14 и 24, HAQ-DI скор, нивата на CRP. Умората е оценена с въпросника FACIT-F [12].

Сигнификантно по-голям брой пациенти на Golimumab, които са били на предшестваща терапия с един (38%) или два (38%) TNF инхибитора, са постигнали ACR20 отговор на 14-та седмица в сравнение с плацебо (20% и 16%), $p = 0.0021$ и 0.0141 , съответно. Сигнификантно по-голям процент пациенти на Golimumab са постигнали ACR20 отговор още на 4-та седмица в сравнение с плацебо. Сигнификантно по-голям брой пациенти във всяка от групите на Golimumab са постигнали ACR50 и ACR70 отговор, DAS28 ремисия и DAS28 отговор, подобрение в броя на болестните и на оточните стави, оценката на паци-

ента за болка, оценката на лекаря за болестна активност, HAQ-DI скор, нивата на CRP, умората на 14-та и 24-та седмица в сравнение с плацебо ($p < 0.001$ за повечето сравнения). Ползите са значими независимо от причината за спиране на предшестващата терапия с TNF- α инхибитор – липса на ефект (58% от пациентите) или нежелани реакции (17% от пациентите), както и независимо от броя на приложените преди това TNF инхибитори (1 или 2) и при съпътстващо лечение с DMARDs. Ефикасността се запазва и през третата година от лечението [12, 13].

Резултатите от GO-AFTER показват, че Golimumab значимо намалява признаците и симптомите на активен ревматоиден артрит и подобрява физическата функция и умората при пациенти, които са получавали предшестваща терапия с TNF- α инхибитор. Превключването на пациенти от един TNF- α инхибитор към Golimumab е ефективно и с добра поносимост. Golimumab може да бъде алтернатива за пациенти с ревматоиден артрит, които са имали неадекватен отговор на предшестващо лечение с DMARDs или TNF- α инхибитори [12, 13].

В клиничните проучвания Golimumab е бил с добра поносимост, без неочаквани реакции в профила на безопасност [3-13].

Реакции на мястото на инжектиране са наблюдавани при 5,8% от пациентите, лекувани с Golimumab (вкл. 100 mg) в сравнение с 2,2% от контролните пациенти. Повечето реакции на мястото на инжектиране са леки до умерени, най-често еритем на мястото на апликация, и не налагат прекратяване на приложението на лекарствения продукт. В контролираните изпитвания нито един от лекуваните с Golimumab не е развил анафилактична реакция [2].

В заключение можем да отбележим, че SIMPONI (Golimumab) отговаря на изискванията и нуждите на пациентите от нов ефективен медикамент, с продължително и сигурно действие, с редуцирана болка и реакция в мястото на инжектиране, в режим на дозиране веднъж месечно на една и съща дата и с възможност за самостоятелно инжектиране.

Библиография

1. McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis: insights, strategies & expectations – the RAISE Patients Needs Survey. Accessed 20.09.2011 on <http://www.biologicsfrompopulationtopatient.eu/presentations/04McInnes/player.html>.
2. Shealy, D. et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . mAbs 2:4, 428-439; July/August 2010.

3. Simponi КХП 27.05.2011.
4. Boyce, E. et al. Golimumab: review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor- α inhibitor. – Clin. Ther., 32, 2010, № 10, 1681-1703.
5. Fleischmann, R. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. – Exp. Opin. Biol. Ther., 10, 2010, № 7, 1131-1143.
6. Keystone, E. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. – Ann. Rheum. Dis., 68, 2009, 789-796.
7. Keystone, E. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. – Ann. Rheum. Dis., 69, 2010, 1129-1135.
8. Keystone, E., M. C. Genovese et L. Klareskog, Long-term efficacy and safety of golimumab, a human anti-tnf alpha monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results from the GO-FORWARD study EULAR Eur. League Against Rheum. – Ann. Eur. Congress, Rome, Italy. Jun 16-19 2010. Abstract SAT0134.
9. Genovese, M. C. et al. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of life, and fatigue in rheumatoid arthritis patients: results from the GO-FORWARD study. – Arthritis Rheum., 58, 2008, № 9, S553-S554.
10. Emery, P. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., 60, 2009, № 8, 2272-2283.
11. Fleischmann, R. M. et al. Long-term efficacy and safety of golimumab, a human anti-TNF alpha monoclonal antibody, in methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients: results from the GO-BEFORE Study. EULAR Eur. League Against Rheum. – Ann. Eur. Congress, Rome, Italy. Jun 16-19 2010. Abstract AB0325.
12. Smolen, J. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. – Lancet, 374, 2009, 210-221.
13. Smolen, J. S. et al. Golimumab administered subcutaneously every four weeks in patients with active rheumatoid arthritis who were previously treated with anti-TNF α agent(S): efficacy results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, go-after study through week 160. EULAR 2011 European league against rheumatism. – Ann. Eur. Congress, London, UK, May 25-28 2011, Abstract AB0425.

Постъпил за печат на 21 септември 2011 г.

☰ Адрес за кореспонденция:
Д-р Цветанка Петранова
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

☰ Address for correspondence:
Tsvetanka Petranova, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia