

## ПРИЛОЖЕНИЕ НА БИОЛОГИЧНИТЕ СРЕДСТВА ПРИ РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ – ОБЩИ МОМЕНТИ

Зл. Коларов

Клиника по ревматология, МУ – София

## USE OF BIOLOGIC AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: GENERAL CONSIDERATIONS

Zl. Kolarov

Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Разгледани са механизмът на действие, основните характеристики, приликите и разликите между различните биологични средства, терапевтичната им ефективност и най-честите нежелани лекарствени реакции, контраиндикации, видовете резистентност и причините за липсата на терапевтичен отговор при лечението на болни от ревматоиден артрит. Обсъдена е необходимостта от комбиниране с променящи болестната активност средства и резултатите от лечението в дългосрочен план относно болестната активност и забавянето на рентгеновата прогресия на болестта при ранен и при продължителен ревматоиден артрит.</p> <p>ревматоиден артрит, биологични средства</p> <p><i>Проф. Златимир Коларов, Клиника по ревматология, Медицински университет, ул. "Урвич" № 13, 1612 София, тел. 958-29-27</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Viewed are the mechanism of action, basic characteristics, resemblances and differences between various biologic agents, their therapeutic efficacy and the most common adverse drug reactions. Presented are contraindications, kinds of resistance and reasons for lack of therapeutic response in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Discussed are the necessity of their combining with disease activity modifying agents as well as the long-term results concerning the disease activity and the slow-down of roentgen progression of early and long-lasting rheumatoid arthritis.</p> <p>rheumatoid arthritis, biologic agents</p> <p><i>Prof. Zlatimir Kolarov, M. D., Clinic of Rheumatology, Medical University, 13, Urvitch Str., Bg – 1612 Sofia, tel. +359 2 958-29-27</i></p>

Благодарение на биологичните средства терапевтичната стратегия при ревматоидния артрит (РА) се промени драматично в последното десетилетие [15]. Въвеждането им в клиничната практика при лечението на РА се сравнява с въвеждането на кортикостероидите през 50-те и на Methotrexate през 80-те години на миналия век [14]. Значително се подобри прогнозата при болните [18].

Биологичните средства са насочени срещу основните полипептидни медиатори или клетъчни патогенни фактори, които предопределят болестната активност и развитие. Лечебният ефект настъпва много рано – в рамките на една-две седмици при 25% от болните се отчита ов-

ладяване на болката, отока и сковаността и подобряване на качеството на живот, а при 60% от болните – в края на 12-ата седмица от лечението [11]. По-късно се установява забавяне на рентгеновата прогресия дори при болните без клинично повлияване [10, 14]. Ефективни са както при ранен, така и при продължителен РА [17]. Въпреки безспорния терапевтичен ефект при над 50% от болните активността на болестта не се потиска в достатъчна степен или те не отговарят на лечението, включително и с биологични средства, а 30% – на лечението с инхибитори на TNF- $\alpha$ . Регистрирани са и значителен брой нежелани лекарствени реакции (НЛР) – поява на нови или обостряне на стари опортюнистични

инфекции и туберкулоза, повишен канцерогенен риск. При някои болни от РА, лекувани с анти-TNF-препарати, е понижена честотата на сърдечно-съдовите инциденти [12, 14].

Биологичните средства са резултат от бурното развитие на биотехнологиите в последните 20-ина години за синтез на различни биологичноактивни молекули с приложение в различни сфери на живота – медицина, хранене, околна среда и различни индустриални отрасли. Повечето от тях са:

1. Рекомбинантни молекули с идентична генетична пептидна последователност на съществуващи молекули при живи организми.

2. Сходни или идентични с човешки молекули.

3. Прилагат се с подкожни инжекции или във венозни инфузии.

4. Насочени са към строго определен молекулен прицел като рецептори, цитокини и т.н.

Основните разлики между различните биологични средства са:

1. Структурни различия;

2. Афинитет към прицелния агент;

3. Сходство с човешки или животински молекули;

4. Плазмен полуживот.

Биологичните средства се прилагат при специфични обстоятелства в случаите, когато се налага:

1. Модулиране на имунния отговор.

2. Селективното свързване с определени биологичноактивни агенти или ограничаването на междуклетъчните взаимодействия блокира или забавя прогресията на патологичния процес.

3. Стимулиране на определени клетки за последващо делене и диференциране.

4. Супресия на определена генна експресия.

5. Ензимен недоимък вследствие на генетичен дефект.

При лечението на ревматичните болести биологичните средства са насочени към следните прицелни структури и клетки:

1. TNF- $\alpha$ .

2. IL-1.

3. Активирани В-лимфоцити.

4. Активирани Т-лимфоцити и все още новата терапевтична стратегия.

5. Блокиране на мембрания и разтворимия рецептор на IL-6.

Високоспецифичните моноклонални антитела заемат водеща роля при лечението на имуномедираните заболявания. Терапевтичният им ефект се дължи на високата им специфичност и афинитет към конкретен серумен или мембранен антиген, изразени в различна степен

при различните реагенти. Осъществяват специфичните си биологични ефекти чрез три основни механизма на действие:

- 1) антагонизъм,

- 2) агонизъм и

- 3) специфичен афинитет към строго специфична мембранна структура на конкретен клетъчен тип.

Чрез последния механизъм на действие прицелната клетка се лизира чрез Fc-медирана цитотоксичност [6].

Независимо от приложеното лечение с имуносупресивни или биологични средства, РА продължава да бъде хроничнорецидивиращо заболяване. Това предполага, че автореактивните имунокомпетентни клетки персистират в организма на болния, независимо от приложеното лечение и са в непрекъсната готовност да възобновят синтеза на деструктивни възпалителни агенти. Поради това, както и при класическите променящи болестната активност противоревматични средства (ПБАПРС), уместно е биологичните препарати да се прилагат в постоянни периодично повтарящи се дози в зависимост от плазмения полуживот, за да се задържи клиничната ремисия максимално дълго.

Фундаменталната патогенетична роля, която изпълняват активирани Т-хелперни (CD4+)-лимфоцити за развитието на РА и другите аутоимунни заболявания, ги определя като основен терапевтичен прицел [8]. Едновременно с това вниманието в последните години е насочено и към В-лимфоцитите с оглед на новите данни за патогенетичната им роля при РА – антигенно представяне, цитокинов синтез и регулация на активността на Т-лимфоцитите, дендритните клетки и макрофагите [9, 20]. На този етап по-голямата част от проучванията са насочени към изясняване и въвеждане в клиничната практика на антицитокинови препарати. Трябва да се има предвид, че всеки един от представителите на антицитокиновите средства въздейства върху една основна цитокинова система (TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6) и свързаните с нея патогенетични вериги, включващи споменатите цитокини, IL-8, растежни фактори и др., но не въздейства върху причината на болестта. Това ги определя като патогенетични лечебни средства [8]. Освен това прекъсването на лечението с тях води до обостряне на болестта, т.е. въпреки големите очаквания не се постига пълноценно и окончателно потискане на аутоимунния възпалителен процес [7, 8]. Надеждите са, че намирането на ефективни средства за потискане на активирани Т-хелперни и В-лимфоцити, които изпълняват възлова и основна патогенетична роля при РА,

ще даде възможност за продължително и трайно овладяване на болестта.

Познаването на лечебните ефекти на общоприетите до момента биологични средства изисква познаване в детайли на прицелните агенти, върху които те въздействат. В най-голямата част от случаите това са провъзпалителните цитокини. Те са биологичноактивни полипептидни нискомолекулни агенти [1, 2]. Най-общо казано, те са медиатори между различни видове кръвни и телесни клетки на съществена биологична информация относно различни биологични ефекти, въздействия и отговори от синтезиращите ги към прицелните клетки. Срещат се при нормални физиологични и някои патологични състояния, в най-голяма степен при възпалителните реакции на организма към външни или вътрешни антигени. Установяват се в повишено количество в зоната на възпалението (при РА в синовиалната мембрана и оттам – в синовиалната течност) и в по-слаба степен – в системното кръвообращение [1]. Разделят се на провъзпалителни (IL-1, IL-6, IL-8, IL-9 и TNF, ThrGF, EGF, FGF, IGF 1 и 2, NGF) и антивъзпалителни цитокини (IL-1-sr, IL-1-ra, TNF-sr, IL-4, IL-6, IL-10, TrGF- $\beta$  и IFN- $\gamma$ ) [4, 5]. Балансът между тях предопределя активността на възпалителната реакция и възможността тя да хронифицира при превалиране на провъзпалителните над антивъзпалителните цитокини и обратно – овладяването ѝ при превалиране на антивъзпалителните над провъзпалителните цитокини [1, 3]. Този принцип е залегнал в основата на разработването на значителен брой различни по ефект и структура биологични средства за лечение на някои хронични възпалителни заболявания чрез приложение на цитокинови инхибитори или други биологичноактивни агенти, намаляващи повишената цитокинова активност или отговора на клетката към тяхното въздействие. В тази насока най-голям е броят на биологичните средства срещу тумор-некротизиращия фактор (различни TNF-инхибитори) и в по-слаба степен срещу IL-1 (IL-1-ra) [7, 16]. Значителен брой от тези средства са доказали своята ефективност при РА.

Въпреки добрите начални резултати от лечението с биологични средства те не могат да бъдат прилагани при всички болни поради [7]:

1. Контраиндикации като хронични инфекции и сърдечна недостатъчност III и IV функционален клас;

2. Неотговарящи на лечението болни, т.нар. non-responders.

В тази насока показателни са следните резултати: 75% от болните от РА, лекувани с анти-

TNF препарати, отговарят сигнификантно на лечението. Останалите 25% не са с достатъчно добър ефект от лечението, т.е. те изпълват критериите за non-responders [19]. Неотговарящите на лечение се класифицират в две групи:

А) Първично неотговарящи – болни, при които болестта не се повлиява още при започването на съответното лечение и

Б) Вторично неотговарящи – болни, при които болестта се повлиява в началото и след известно време се обостря, без лечението да се прекъсва.

Причините за двата вида неотговарящи на лечението болни все още не са изяснени напълно. Най-вероятно се дължат на генетично детерминиран индивидуален отговор на организма на определено външно въздействие [1]. Друга възможност за развитието на вторичната липса на терапевтичен отговор е индивидуално изявен бърз синтез на антитела към прилагания биологичен агент, които го неутрализират и елиминират от системното кръвообращение [7].

3. Приложението на посочените биологични средства, насочени срещу TNF и IL-1, води до значително подобряване на състоянието на болните, но не и до пълна клинична ремисия. Показателни в тази насока са следните факти – под 30% от болните от РА, лекувани с биологични средства, постигат подобрене в границите на ACR70, според общоприетите критерии за отговор към дадено лечение.

4. При някои болни лечението се спира поради появата на странични ефекти. При тях лечението трябва да продължи с конвенционалните ПБАПРС.

Показани за лечение с биологични средства са болните, които не са се повлияли от приложението на класическите ПБАПРС.

Повсеместното приложение на биологичните средства при всички показани болни засега все още не е възможно поради значителен брой ограничения, различни в различните региони на света [13]: финансови (цена, която затруднява дори страни с висок жизнен стандарт); непознаване на основните принципи на биологичната терапия и на отделните препарати от значителен брой общопрактикуващи лекари и специалисти, естествената резистентност и безпокойство от НЛР – алергични реакции, обостряне на стари или развитие на нови инфекции, туберкулоза, злокачествени заболявания; липса на национални консенсуси и регистри за показанията, начина на приложение и проследяването на ефекта на основните биологични препарати и много други все още нерешени проблеми.

**Библиография**

1. К о л а р о в, Зл. Съвременни аспекти в патогенезата на ревматоидния артрит. С., УИ „Св. Кл. Охридски“, 1999.
2. К о л а р о в, Зл. и др. Хуморални патогенетични фактори при ревматоиден артрит и активирана остеоартроза. (обобщен опит). – Алерг. клин. имунол., 23, 2000, № 1, 3-11.
3. К о л а р о в, Зл. Клинико-генетични и имунологични проучвания при ревматоидния артрит. Докт. дис., С., 2000.
4. B r e n n a n , F. M. et al. Inhibitory effect of TNF-alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. – Lancet, 1988, ii, 244-247.
5. B r e n n a n , F. M. et al. T cell subset in rheumatoid arthritis, XIIth Europ. Congr. on Rheumatol., Budapest, 30th June-6th July, 1991, Abstracts, SW 1-2, 20.
6. B u r m e s t e r, G. Changing the structure of biologic therapies. UCB satellite symposium: A novel approach to TNF inhibition: Do we need another treatment option?. 8<sup>th</sup> Annual European Congress of Rheumatology. 15 June 2007 Barcelona.
7. C h o y, E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. – Rheum. Dis. Clin. North Am., 30, 2004, № 2, 405-415.
8. D i n a r e l l o, C. et L. Moldawer. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis. A Primer for Clinicians. Thrd Ed. Amgen Inc. 2002.
9. D o r n e r, T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. – J. Rheumatol., 77, 2006, Suppl., 3-11.
10. K e y s t o n e, E. Radiographic evidence supporting anti-TNF therapy. Satellite symposium: A new era in the treatment of RA. Importance of TNF inhibition in early and long-lasting RA. EULAR Congress of Rheumatology, Prague, 2001.
11. K e y s t o n e, E. Appropriate and effective RA control: role of TNF antagonists. Satellite Symposium: Advancing rheumatoid arthritis control. – EULAR Congress on Rheumatology, Lisbon, 18 June 2003, Abbott Laboratoris, 2003.
12. K v i e m, T. Impact beyond joints: cardiovascular and other outcomes. Satellite symposium: A decade of treatment innovation in rheumatic disease: Insights of TNFs therapy. EULAR congress of Rheumatology, Barcelona, 14 June 2007.
13. L u n d k v i s t, J., F. Kastäng et G. Kobelt. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and cost. – Eur. J. Health Econ., 8, 2008, Suppl. 2, S49-S60.
14. M a r i e t t e, X. 10 years of clinical use of biologicals: highlights of clinical research. Satellite symposium: A decade of treatment innovation in rheumatic disease: Insights of TNFs therapy. EULAR congress of Rheumatology, Barcelona, 14 June 2007.
15. O l s e n, N. J. et C. M. Stein. New drugs for rheumatoid arthritis. – N. Engl. J. Med., 350, 2004, 2167-2179.
16. S a x n e, T. et al. Detection of tumor necrosis factor-alpha, but not tumor necrosis factor-beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. – Arthritis Rheum., 31, 1988, № 8, 1041-1044.
17. S m o l e n, J. Objectives and strategies for RA therapy: Yesterday vs today. Satellite Symposium: Advancing rheumatoid arthritis control. – EULAR Congress on Rheumatology, Lisbon, 18 June 2003, Abbott Laboratoris, 2003.
18. S m o l e n, J. Expanding the frontiers of therapy. Introduction in: Smolen, J. (suppl. Ed.) Interleukin-6, a pleiotropic cytokine. – Arthr. Res. Ther., 8, 2006, Suppl. 2.
19. S m o l e n, J. Interleukin-6: a new therapeutic target. – In: J. Smolen. Expanding the frontiers of therapy. Introduction in: Smolen, J. (suppl. Ed.) Interleukin-6, a pleiotropic cytokine. – Arthr. Res. Ther., 8, 2006, Suppl. 2, S5.
20. T a k a m u r a, S. et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. – J. Immunol., 167, 2001, 4710.

Постъпил за печат на 6 януари 2009 г.

### ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
  - на корица – 600 лв.;
  - в книжното тяло – 480 лв.
2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 120 лв.
3. Разпространение на готова вложка със списание – 0.50 лв./брой.
4. Отпечатване на черно-бяло рекламно каре 10/17 см – 60 лв.

*При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.*

*По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.*

*Всеки рекламодател получава книжки от списанието.*