

Александр Ли́ла: «У врача всегда есть возможность выбрать оптимальный генно-инженерный биологический препарат для лечения пациента с ревматоидным артритом»

Интервью с директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заведующим кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН Александром Михайловичем Лила.

Alexander Lila: “The doctor always has an option to choose the optimal genetically engineered biological drug to treat a patient with rheumatoid arthritis”

Interview with Alexander M. Lila, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Federal State Budgetary Scientific Institution V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences.

– Уважаемый Александр Михайлович, Вы прошли большой профессиональный путь и уже несколько лет возглавляете НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Что вдохновило Вас посвятить себя ревматологии?

– В следующем году будет 40 лет, как я окончил Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМедА). Затем в течение 5 лет работал в военном госпитале, в терапевтическом отделении, потом поступил в адъюнктуру ВМедА

на кафедру гематологии и клинической иммунологии. Мой шеф и учитель, академик Вадим Иванович Мазуров, будучи тогда начальником кафедры, предложил научную тему, связанную с изучением клинико-иммунологических особенностей течения реактивного и ревматоидного артритов. Это было очень интересное и перспективное направление, тем более что в тот период начали появляться публикации о цитокиновой регуляции (интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и др.). Поскольку кафедра традиционно занималась вопросами гематологии, мне предложили сосредоточить усилия на исследовании костно-мозгового кроветворения у пациентов с ревматическими заболеваниями, а в последующем – с сочетанием ревматических и онкогематологических заболеваний.

– Сложно ли совмещать административную и лечебную работу?

– В постановке диагноза, в лечении пациентов, организации работы научных и клинических подразделений заложены одни и те же принципы. Во-первых, это скрупулезное отношение к тому, что ты делаешь. Во-вторых, необходимо прислушиваться к мнению сотрудников, т.к. они достаточно компетентны в своих областях. В административной работе, помимо сказанного, нужно правильно выбирать индикаторы и устанавливать конкретные сроки выполнения поставленных задач, а также интегрировать все службы, которые участвуют в их решении.

– С какими основными барьерами сегодня сталкивается ревматологическая служба в нашей стране?

– Главная проблема заключается в нехватке врачей-ревматологов. Во многих российских поликлиниках отсутствуют такие специалисты. Всего в России насчитывается порядка 1500 специалистов нашего профиля, тогда как, согласно руководящим документам, один врач-ревматолог



Александр Михайлович Ли́ла

должен приходиться на 30–50 тыс. населения. Есть еще один нерешенный вопрос – отсутствие федерального регистра больных ревматологического профиля. Это важно, т. к. на основании этих данных можно было бы более точно прогнозировать объемы медицинской помощи таким пациентам, в т. ч. и высокотехнологической, с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

– В России реализуются федеральные проекты, направленные на поддержку онкологических и кардиологических пациентов. Насколько актуально создание отдельной инициативы по поддержке пациентов с ревматоидным артритом (РА) в части лекарственного обеспечения?

– Я бы не стал говорить о какой-то отдельной инициативе. Все эти вопросы начиная с 2018 г. мы активно обсуждаем на экспертных советах Минздрава РФ с главными специалистами регионов, коллегами из Центра социальной экономики и др. Как минимум раз в три месяца, а то и чаще проходят заседания профильных комиссий Государственной думы с участием представителей Минздрава РФ, Фонда обязательного медицинского страхования, пациентских организаций, на которых совместно решаем вопросы лекарственного обеспечения больных ревматологического профиля.

– Как Вы считаете, какой вариант гармонизации наиболее уместен в идеальной картине здравоохранения: пациенты получают лечение амбулаторно или в клинике, стационарно?

– Если у пациента неясный диагноз и его не могут установить на протяжении длительного периода времени, то такой больной должен быть госпитализирован, при необходимости в федеральный центр, например в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Стационарное лечение показано также в случае высокоактивного заболевания, при наличии осложнений, коморбидных состояний и т. д. При этом в нашем институте средняя длительность госпитализации составляет 8 койко-дней. В течение этого времени проводится полноценное обследование пациента и назначается базисная терапия. После этого больной направляется на амбулаторное лечение по месту жительства, которое может включать также применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в виде подкожных инъекций или таблетированных таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

– Насколько существенна доля россиян, страдающих РА?

– Как и во всем мире, этот показатель находится в пределах 0,8–1%.

– Каковы гендерные и возрастные особенности распространения РА? На какой возраст приходится пик заболеваемости?

– В случае РА гендерные различия действительно существуют: женщины болеют чаще мужчин в соотношении 3:1. Что касается возрастных особенностей, то это заболевание может развиваться в любом возрасте начиная с 9-месячного, т. н. ювенильный хронический артрит, но наиболее часто встречается в возрастной группе старше 40 лет.

– Молодеет ли РА? Как часто болезнь вмешивается в планы молодых трудоспособных и активных граждан?

– С учетом того, что заболевание может встречаться в любом возрасте, основная наша задача – как можно раньше поставить диагноз и назначить адекватное лечение, которое во многом будет способствовать предотвращению инвалидизации пациентов.

– Есть ли принципиальные открытия в диагностике и лечении РА в нашем веке?

– Да, конечно. Во-первых, это более специфичный, чем ревматоидный фактор, диагностический маркер – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, хотя около 15% пациентов могут его и не иметь. Также имеется возможность уже на ранних стадиях визуализировать поражение суставов с помощью аппаратов ультразвуковой диагностики. Ну и конечно, ГИБП, которые появились в России в 2001 г. и обеспечили прорыв в наших возможностях лечения ревматологических заболеваний.

Еще один важный аспект – в 2010 г. впервые была дана характеристика стратегии лечения до цели – treat-to-target. В ней было четко сформулировано положение о необходимости достижения ремиссии или низкой активности заболевания, а также обозначены пути достижения этой цели, что в конечном итоге привело к существенному улучшению результатов лечения таких больных.

– А в какой срок должны быть достигнуты ремиссия или низкая активность заболевания?

– В течение 3–6 мес. Иначе это повод скорректировать терапию.

– Можно ли сказать, что прогноз для пациентов с РА стал лучше в современных условиях?

– Да, это так. При этом нужно отметить, что достижение ремиссии заболевания во многом зависит от того, насколько рано был поставлен диагноз. Есть окно возможностей – 12–14 мес., когда пациенту ставят диагноз и назначают адекватную терапию. Причем золотым стандартом на первом этапе является применение метотрексата. И если пациент сохраняет хорошую приверженность к лечению, то существует очень высокая вероятность того, что в дальнейшем ему не понадобится назначение высокотехнологичных препаратов. При непереносимости метотрексата или его неэффективности пациенту назначают ГИБП, что приводит к значительному уменьшению вероятности инвалидизации и, соответственно, хирургического лечения в будущем из-за развития анкилозов.

Кстати, если раньше при оценке качества лечения и состояния пациента приходилось больше ориентироваться на мнение врача, то сегодня акцент сместился на мнение пациента. Появился даже новый термин «исходы, сообщаемые пациентами» (patient-reported outcomes, PRO), когда мы слышим оценку больного, насколько хорошо он себя чувствует и комфортна ли ему данная терапия.

– В какой степени информирование пациентов о диагнозе, лекарствах и самоконтроле помогает им понять свое состояние и принять обоснованные решения относительно лечения? В рамках регистра это возможно?

– Информированность очень важна, от этого зависит приверженность пациента к терапии. Вы можете назначить самое лучшее лечение, но если пациент не будет ему следовать, то эффекта не будет. Поэтому больной должен

быть проинформирован о своем заболевании, методах лечения, возможных побочных эффектах препаратов, образе жизни при РА. В беседе с пациентом мы акцентируем внимание на том, что лечебная физкультура, снижение массы тела, адекватная физическая нагрузка – необходимая часть его лечения.

Что касается регистра, то сейчас стартует федеральный проект «РЕРИХ», в котором как раз и будет возможность оценить эффективность лечения с точки зрения как врача, так и пациента. Кроме того, с помощью личного кабинета пациент сможет найти все, что касается его конкретного заболевания.

– Зачастую пациенты получают информацию в социальных сетях. Как Вы к этому относитесь?

– Я бы не рекомендовал заходить в социальные сети за такой очень специальной информацией, она может оказаться не только бесполезной, но и вредной. Необходимые сведения можно получить на сайте НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой или на сайте пациентской организации.

– Александр Михайлович, какие основные проблемы при лечении РА Вы могли бы выделить?

– Во-первых, это наличие коморбидных состояний. К примеру, пациенту нужно назначить метотрексат, а у него тяжелое поражение печени или почек, ишемическая болезнь сердца и т. д. Во-вторых, встречаются пациенты с трудно поддающимся лечению РА (difficult to treat). У таких больных первоначально назначенный им препарат или плохо переносится, или неэффективен. Тогда обсуждается необходимость применения препарата второй, третьей линии (т. н. переключение). Конечно, таких пациентов не так много, примерно 5–8%, но в этом случае нередко требуется стационарная помощь с проведением врачебного консилиума.

– Расскажите, пожалуйста, поподробнее о достижениях в области ревматологии, которые наиболее заметно улучшили судьбу пациентов за время вашей деятельности.

– Точка отсчета – 2001 г., когда в нашей стране появился первый ГИБП. Затем в клиническую практику последовательно было внедрено еще четыре препарата из группы ингибиторов ФНО- α , антиВ-клеточная терапия, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов, ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) и самого цитокина, ингибиторы янус-киназы.

Внедряются в практику ревматологов и технологии искусственного интеллекта. Так, например, на завершающей стадии находится наша совместная разработка с Институтом искусственного интеллекта Сколково. Ее цель – помочь врачу при принятии решений.

На сегодняшний день врач-рентгенолог вынужден затрачивать длительное время на оценку рентгенограммы кистей: определить степень сужения суставной щели мелких суставов кистей и стоп, наличие эрозий, подвывихов, подсчитать специальные индексы и т. д. Если у хорошо подготовленного специалиста на это уходит порядка 15 мин, то в медицинских учреждениях, где нет большого потока таких пациентов, и времени будет затрачено больше, и качество оценки может оказаться недостаточно высоким. Для решения этой проблемы и создается такая программа. Отмечу, что нам пришлось проделать очень большую работу. Во-первых, каждый сустав надо было оцифровать и научить

машину распознавать суставы (проксимальный, дистальный межфаланговый, пястно-фаланговый), степень сужения суставной щели, наличие суставных деструкций (эрозий). Сегодня эта программа работает в тестовом режиме. Врач загружает рентгенограмму и через несколько секунд получает всю информацию в цифровом выражении – мы надеемся, что искусственный интеллект в ближайшем будущем будет хорошим подспорьем для врача, но только в варианте помощи при принятии решений.

– Если говорить о терапии ГИБП, по Вашему мнению, это уже обыденность для современной системы здравоохранения или выбор, требующий длительного взвешивания, как с клинической, так и экономической точки зрения?

– С одной стороны, это уже привычная практика, а с другой – к назначению ГИБП нужно подходить серьезно и взвешенно. Три года назад, когда случился COVID-19, критической формой которого является цитокиновый шторм, нам было понятно, каким может быть лечение. Дело все в том, что цитокиновый шторм – аналог синдрома активации макрофагов, а это ревматологическая проблема. Ингибиторы ИЛ-6, которые активно применяются в лечении ревматологических заболеваний, продемонстрировали свою эффективность и в терапии тяжелой коронавирусной инфекции. В течение первого года пандемии мы провели много вебинаров для врачей, в т. ч. и ковидных госпиталей, о показаниях к применению этих препаратов, их возможных побочных эффектах и т. д. Ингибиторы ИЛ-6 активно использовали для лечения коронавирусной инфекции, все всему научились, и оказалось все просто. Сегодня мы встречаем пациентов, которым стали назначать ГИБП зачастую без постановки окончательного диагноза, что неправильно. Эту тенденцию нужно остановить.

– Оправдали ли Ваши ожидания ГИБП для лечения РА? Существуют ли долгосрочные риски, связанные с лечением РА этими лекарствами? Как их минимизировать?

– Мои ожидания они не просто оправдали, а превзошли. Если говорить о рисках, связанных с терапией, то, например, ингибиторы ФНО- α могут повышать риск развития туберкулеза. Поэтому находящиеся на таком лечении пациенты проходят обязательные обследования один раз в 6 мес. Отмечено повышение риска инфекции *Herpes zoster* (опоясывающий лишай) и тромбозов на фоне приема ингибиторов янус-киназы. Кстати, в этом году в России будет зарегистрирована вакцина от герпетической инфекции, что очень важно. Необходимо учитывать возможные риски и при назначении ГИБП пациентам с онкопатологией в анамнезе.

– Как Вы оцениваете анализ затрат на использование ГИБП в терапии пациентов с РА? Насколько важно оценить стоимость (включая обслуживание) препарата за год, чтобы оптимизировать затраты?

– Здесь складывается парадоксальная ситуация. Для лечащего врача самое главное – это выбрать тот препарат, который, с его точки зрения, будет наиболее эффективен. А с точки зрения руководителя учреждения, который отвечает за бюджет, надо найти и выбрать тот препарат, который будет и эффективным, и, скажем так, наиболее экономически целесообразным. Но существенных противоречий нет. Клинический опыт показывает, что при назначении любого

ГИБП в среднем мы достигаем одинакового процента ремиссии, и в международных рекомендациях по лечению РА зафиксировано, что врач может назначить один из ГИБП с наименьшей стоимостью. Но это не значит, что мы выбираем самый дешевый препарат – речь идет о том, что всегда есть возможность выбрать оптимальный ГИБП.

– С какими рисками сопряжена биологическая терапия для коморбидного пациента?

– Я уже говорил о том, что необходимо оценивать риски тромбозов, инфекций, онкопатологии. Но есть еще один важный вопрос, связанный с беременностью. В последнее время значительно увеличилось количество женщин, которые на фоне терапии ГИБП беременеют, рожают и кормят грудью. Это стало возможным с появлением препаратов, которые могут использоваться в течение всей беременности. Данный аспект всегда находится в сфере нашего внимания и постоянно обсуждается.

Следует добавить, что биологическая терапия – это не терапия первой линии. Назначая ее, врач оценивает возможные риски прогрессирования заболевания, развития инвалидизации и т. д. И это всегда выбор, при котором решение принимается с учетом главного принципа «не навреди».

– Насколько безопасны для подобных больных уже упомянутые Вами ингибиторы ИЛ-6, играющего ключевую роль в патогенезе РА?

– Для всех групп пациентов у нас существуют единые алгоритмы обследования. Что касается аспекта безопасности, то, например, ингибиторы ИЛ-6 более безопасны, чем антиВ-клеточная терапия в плане развития иммуносупрессии и инфекционных осложнений. Другой важный аспект – это возможность снизить дозу или вовсе отменить глюкокортикоиды у пациентов с РА, которые обладают большим спектром побочных эффектов. Поэтому, когда стоит вопрос выбора препарата, мы применяем интегральную оценку рисков.

– В какой степени российские врачи-ревматологи в своей деятельности ориентируются на мировые достижения? Насколько важна интеграция в мировую науку (публикации на ACR и EULAR, обмен опытом между ведущими клиниками)?

– Мировая практика по этой проблеме достаточно обширна, поэтому мы, естественно, используем те данные, которые публикуют наши зарубежные коллеги в высокорейтинговых научных журналах. Вместе с тем мы также размещаем наши статьи с результатами собственных исследований в международных научных изданиях, материалах научных конгрессов и съездов. Так, например, одна из публикаций на недавно прошедшем EULAR-23 была посвящена отечественному препарату олокизумаб – ингибитору ИЛ-6. На сегодняшний день это единственный российский лекарственный препарат для биологической терапии РА, который проходил клинические исследования на такой большой популяции – 2 444 пациента, при этом 20% было россияне.

– По Вашему мнению, как повлияла на подходы к лечению РА публикация тезисов по применению олокизумаба в материалах конгресса Европейской антиревматической лиги EULAR-2023?

– Это, безусловно, повысило значимость как производителя отечественного препарата олокизумаб – компании

«Р-Фарм», так и самого лекарственного средства. Очень важно, когда мировое сообщество активно откликается и безоговорочно принимает те данные, которые представляются учеными из Российской Федерации.

– Какое место в клинической практике российских врачей сегодня занимает олокизумаб, являющийся прямым ингибитором ИЛ-6?

– В настоящее время в России зарегистрированы четыре препарата из этой группы. Причем три из них – ингибиторы рецептора ИЛ-6, а один – олокизумаб – ингибитор непосредственно ИЛ-6. В механизме действия этих препаратов есть небольшие различия, но в целом мы видим одинаковые результаты. Поэтому в равной степени врач может назначить любой из данных лекарственных средств. Но, как я уже говорил, не исключено, что в какой-то момент тот или иной препарат может быть отменен по причине его неэффективности или непереносимости. Тогда мы переключаем пациента на другой препарат – так, например, при потере эффекта от ингибитора рецептора ИЛ-6 есть возможность назначить олокизумаб (ингибитор ИЛ-6) и получить нужный результат. Это связано с тем, что точки приложения у этих препаратов несколько отличаются.

– На российском рынке представлен единственный ингибитор ИЛ-6, причем отечественный. Насколько это важно с точки зрения политики импортозамещения и доступности для пациентов?

– На сегодняшний день, за исключением одного, не очень часто назначаемого препарата в ревматологической практике, все остальные поставки из-за рубежа сохраняются. Но что будет завтра, мы не знаем. Поэтому то, что сегодня три российские высокотехнологические компании занимаются разработкой и производством ГИБП, очень важно для страны. Артлегия (олокизумаб) производства компании «Р-Фарм» – один из этих препаратов.

– Насколько широка и убедительна доказательная база у отечественного олокизумаба?

– Как я уже говорил, у этого препарата обширная доказательная база. Были проведены три больших рандомизированных, слепых с плацебо- и активным контролем исследования: CREDO-1, CREDO-2, CREDO-3, и завершено их общее открытое продолжение – CREDO-4. Во всех этих исследованиях изучались обязательные параметры, т. н. конечные точки, в т. ч. и PRO – исходы, оцениваемые самими пациентами, их качество жизни. Поэтому мы имеем оценку эффективности и безопасности препарата с точки зрения как врача, так и пациента.

– В каких случаях назначают этот препарат? Какова схема лечения?

– Олокизумаб (Артлегия) применяется для лечения РА, вводится подкожно один раз в 4 нед., как правило, в комбинации с метотрексатом. В случае непереносимости метотрексата пациенту может быть назначена монотерапия препаратом Артлегия, что соответствует клиническим рекомендациям для всей группы ингибиторов ИЛ-6. Это является преимуществом данного препарата, как и удобство его применения.



Беседовала Ирина Широкова