Е.И. Алексеева[1, 2], Т.М. Бзарова[1], А.Н. Фетисова[1], Т.В. Слепцова[1], К.Б. Исаева[1], С.И. Валиева[1], Р.В. Денисова[1], Е.В. Митенко[1], Е.Г. Чистякова[1, 2]

[1] Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Эффективность терапии этанерцептом в качестве второго ингибитора ФНО α у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом при первичной, вторичной неэффективности или непереносимости инфликсимаба

Contacts:
Alekseeva Ekaterina Iosifovna, PhD, professor, Head of the Pediatric Faculty of I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Rheumatologic Department of SCCH of RAMS
Address: 2/62, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991, **Tel.:** (499) 134-02-97
Article received: 27.11.2012, **Accepted for publication:** 06.12.2012

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у 32 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с первичной, вторичной неэффективностью или непереносимостью инфликсимаба. Через 1 мес после переключения 30% улучшение по критериям АКР$_{педи}$ было достигнуто у 84% больных, 50% улучшение — у 66%, 70% улучшение — у 55% детей. Через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у всех пациентов. Ремиссия констатирована у 85% больных через 9 мес, у всех пациентов — через 12 мес. Лечение этанерцептом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения.
Ключевые слова: *ювенильный идиопатический артрит, этанерцепт, инфликсимаб, переключение, ингибиторы фактора некроза опухолей альфа, метотрексат, эффективность, безопасность.*

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 32–41)

E.I. Alekseeva[1, 2], T.M. Bzarova[1], A.N. Fetisova[1], T.V. Sleptsova[1], K.B. Isaeva[1], S.I. Valieva[1], R.V. Denisova[1], E.V. Mitenko[1], E.G. Chistyakova[1, 2]

[1] Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Efficacy of etanercept treatment as a second TNF α inhibitor in patients with juvenile idiopathic arthritis and primary and secondary inefficiency or intolerance of infliximab

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of etanercept treatment in combination with methotrexate in 32 patients with juvenile idiopathic arthritis and primary and secondary inefficiency of intolerance of infliximab. In 1 month after the switching to etanercept the improvement was achieved in 84% of patients, 50% improvement — in 66%, 70% — in 55% according to the ACR$_{pedi}$ criteria. In 6 months of treatment non-active stage was registered in all the patients. Remission stage was established in 85% of children in 9 months, in all the patients — in 12 months. Etanercept was well-tolerated and the majority of side-effects were mild or moderate, reversible and did not interfere the treatment.
Key words: *juvenile idiopathic arthritis, etanercept, switching, tumor necrosis factor alpha inhibitors, methotrexate, efficacy, safety.*

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 32–41)

ВВЕДЕНИЕ

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО α) — внеклеточный белок, провоспалительный цитокин с широким спектром действия, который синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами. Его действие распространяется на обмен липидов, коагуляцию, чувствительность к инсулину и состояние эндотелия, а также ряд других функций [1]. Впервые ФНО α был обнаружен в сыворотке крови мышей, которым вводили БЦЖ и эндотоксин. Оказалось, что сыворотка этих животных обладает цитотоксическим действием, и при дальнейшем изучении был выявлен белок, ответственный за развитие данного эффекта.

В последние годы значение ФНО α возрастает. Повышенный интерес связан с двунаправленным действием цитокина. С одной стороны, он играет важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой — выступает в роли медиатора патологических иммуновоспалительных процессов при различных заболеваниях человека [2–5].

В конце XX в. посредством генно-инженерных технологий были синтезированы препараты, подавляющие активность ФНО α (ингибиторы ФНО α), что стало своеобразной революцией в терапии иммуноагрессивных заболеваний [1].

Первыми биологическими агентами, которые начали широко применять в клинической практике для лечения ревматоидного артрита взрослых и ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), были ингибиторы ФНО α.

Многочисленные международные контролируемые клинические исследования показали, что все ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [6–9]. Однако 50% больных остаются нечувствительными к ним, а около 1/3 пациентов, лечившихся инфликсимабом, вынуждены прекращать лечение из-за развития вторичной неэффективности или побочных явлений [10–13].

Недостаточная эффективность метотрексата, первичная и вторичная резистентность к биологическим препаратам и их непереносимость приводят к прогрессированию болезни. В связи с этим решение вопроса о переключении на другой генно-инженерный биологический препарат весьма актуально.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у пациентов с ЮИА при первичной, вторичной неэффективности или непереносимости инфликсимаба.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В исследование были включены 32 пациента с различными вариантами ЮИА, соответствовавшие всем критериям включения и не отвечавшие ни одному из критериев исключения.

Критерии включения в исследование

- Пациенты в возрасте до 18 лет.
- Подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [14], включая активное хроническое поли- или олигоартикулярное заболевание, наличие более чем 1 опухшего сустава и более чем 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение, по крайней мере, 6 мес.
- Ранее проводимое лечение инфликсимабом.
- Стабильные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидов в течение, по крайней мере, 1 мес до начала лечения этанерцептом.
- Отсутствие признаков туберкулеза. Латентный туберкулез был исключен путем проведения специфических тестов (реакция Манту и компьютерная томография органов грудной клетки).
- Отрицательный тест на беременность (в случаях, когда он уместен, и у всех девушек старше 14 лет).

Критерии исключения из исследования

- Любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могут повлиять на участие пациента в исследовании согласно клинической оценке исследователя, любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препаратов, застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния.
- Текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной.
- Неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов.
- Нарушение функции печени с активностью печеночных трансаминаз, превышающей норму более чем в 2 раза.
- Текущий увеит.
- Социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований.
- Неспособность пациента или его родителей вводить лекарство самостоятельно, или отсутствие возможности воспользоваться помощью медицинского работника для введения препарата.

Методы исследования

Открытое моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование проводилось в Научном центре здоровья детей РАМН. Во всех случаях использование инфликсимаба и этанерцепта было одобрено Локальным этическим комитетом НЦЗД РАМН. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие. Всем больным выполняли стандартное клинико-лабораторное обследование. Физикальное обследование, лабораторные тесты (включая стандартные гематологические и биохимические анализы), а также оценку активности заболевания и качества жизни осуществляли во время набора в исследование, через 1, 3, 6, 9, 12 мес от начала терапии инфликсимабом, а также в первый день лечения этанерцептом, через 1 мес от начала лечения, а затем каждые 3 мес терапии этанерцептом. Физикальное обследование и оценку активности заболевания у каждого пациента каждый раз проводил один и тот же врач. Контроль содержания гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществляли 1 раз в 2 нед. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) контролировали во время набора в исследование, через 1, 3, 6, 9, 12 мес от начала терапии инфликсимабом, а также в первый день лечения этанерцептом, через 1 мес от начала терапии, а затем каждые 3 мес на протяжении периода терапии этанерцептом.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

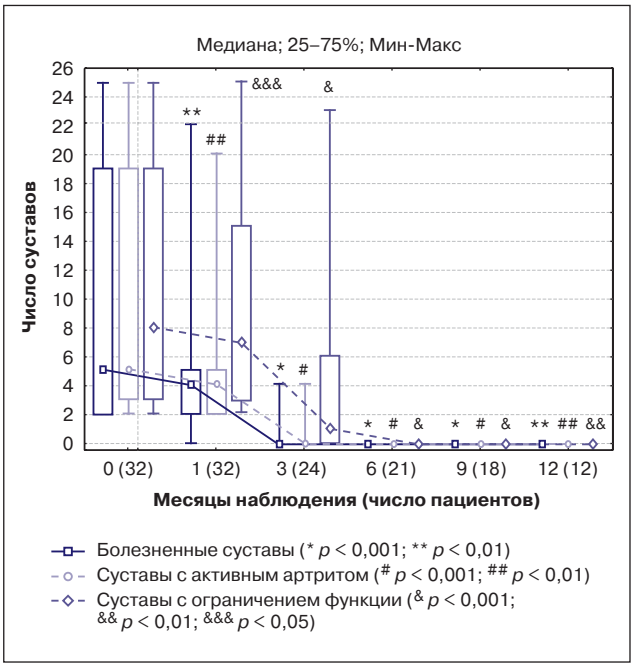
Показатель	Значение (n = 32)
Девочки/мальчики	21/11
Возраст, годы (Me [min; max])	9,6 (3,0; 17,0)
Длительность заболевания, годы (Me [25; 75])	5,0 (3,0; 8,0)

Примечание. Me — медиана, (min; max) — минимальное и максимальное значение, (25; 75) — 25-й и 75-й процентиль.

Оценку степени тяжести суставного синдрома осуществляли по следующим показателям: число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции.

Эффективность проводимой терапии оценивали по критериям улучшения Американской коллегии ревматологов (АКР) для педиатрических пациентов (-педи) — процент пациентов, достигших 30% уровня улучшения состояния ($АКР_{педи30}$), процент пациентов, достигших 50% уровня улучшения состояния ($АКР_{педи50}$), и процент больных, достигших 70% уровня улучшения состояния ($АКР_{педи70}$). Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Quesnionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальных показателях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ) [14]. Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев.

Рис. 1. Динамика числа болезненных суставов с активным артритом и суставов с ограничением функции у больных ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии инфликсимабом



Оценку безопасности проводили у всех пациентов, получивших, по крайней мере, 1 дозу этанерцепта. Она была основана на комплексе клинических и лабораторных исследований. Кроме того, при включении в исследование и каждые 6 мес выполняли реакцию Манту и компьютерную томографию органов грудной клетки для обнаружения латентного туберкулеза, а также измерение содержания антинуклеарных антител и антител к двухцепочечной ДНК. Антинуклеарные антитела определяли методом непрямой флуоресценции на клетках линии HEp-2.

Было обследовано 32 пациента, из них 12 — с олиго-, 20 — с полиартикулярным вариантом заболевания. В исследовании преобладали девочки. Средний возраст детей составил 9,6 (3,0; 17,0) лет (табл. 1).

Предшествующая терапия

До начала лечения генно-инженерными биологическими препаратами пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия различными противоревматическими лекарственными средствами: 9 (28%) детям по месту жительства, в территориальном медицинском учреждении, был назначен преднизолон для перорального приема в дозе от 0,4 до 1,0 мг/кг массы тела в сут; 5 (15%) проводили внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов кратностью от 1 до 10 раз в год; 4 (12,5%) — пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–25 мг/кг массы тела на введение. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными средствами и метотрексатом, 7 (21,9%) — сульфасалазином, 7 (21,9%) — циклоспорином.

Все пациенты, включенные в исследование, в качестве первого генно-инженерного биологического препарата получали инфликсимаб.

До начала терапии инфликсимабом у обследованных пациентов был зарегистрирован активный суставной синдром: среднее число болезненных суставов и суставов с активным артритом составило 5,0 (2,0; 25,0), число суставов с ограничением движений — 8,0 (2,0; 25,0). Клинические проявления сопровождались повышением лабораторных показателей активности болезни: медиана СОЭ составила 31 (6;63) мм/ч, сывороточной концентрации СРБ — 1,07 (0,1; 15,6) мг/л, Общее состояние здоровья по ВАШ по оценке пациентом (родителями) было равно 68 (45; 95), а по оценке врачом — 60 (40; 90). Индекс функциональной недостаточности по CHAQ — 1,3 (0,3; 3,0).

Инфликсимаб применяли в виде внутривенных инфузий в дозе 8,7 мг/кг массы тела на введение (5,6; 10,0) по схеме: 0-я, 2-я, 6-я нед, далее каждые 8 нед. Помимо инфликсимаба все больные получали метотрексат в дозе 20 (15;25) мг/м^2 поверхности тела в нед, 5 детей продолжали лечиться преднизолоном в дозе 0,47 мг/кг массы тела.

Рис. 2. Динамика скорости оседания эритроцитов у больных ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии инфликсимабом

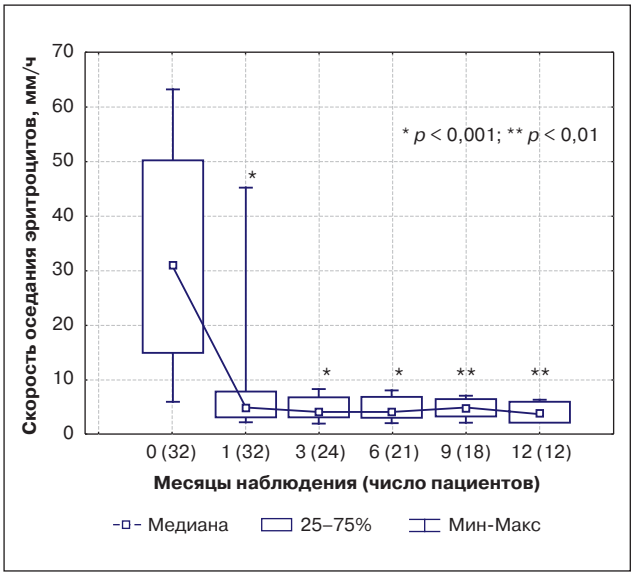
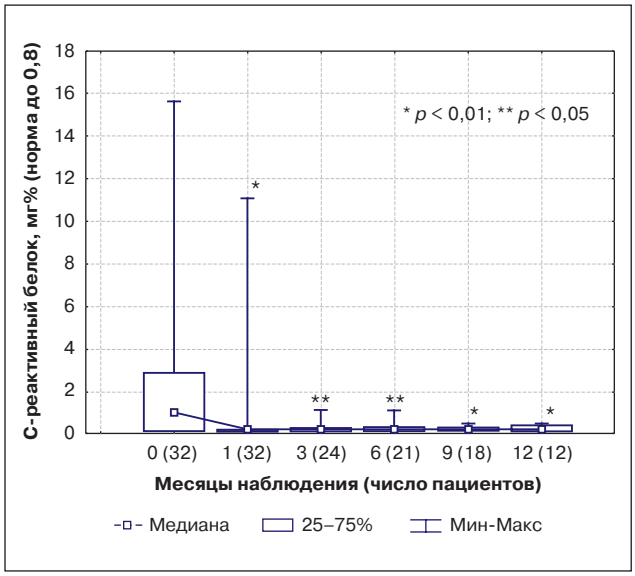


Рис. 3. Динамика сывороточной концентрации С-реактивного белка у больных ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии инфликсимабом



Выраженная положительная динамика у 75% пациентов наблюдалась уже через 1 нед после первого введения инфликсимаба. Среднее число болезненных суставов и суставов с активным артритом через 5 нед значительно уменьшилось, а через 3 мес (12 нед) стало равно 0 (рис. 1). Достоверное уменьшение числа суставов с ограничением функции также отмечено уже после первого введения препарата, полное восстановление функции во всех суставах зафиксировано через 6 мес терапии (см. рис. 1). Улучшение клинических показателей сопровождалось снижением лабораторных показателей активности заболевания (рис. 2, 3). Средняя СОЭ до назначения инфликсимаба составила 31 (6;63) мм/ч. После первого введения СОЭ стала соответствовать нормальным значениям у 80%, через 3 мес — у 100% больных. Такая же картина наблюдалась и при анализе динамики показателя сывороточной концентрации СРБ (см. рис. 3). Через 1 нед после первой инфузии медиана сывороточной концентрации СРБ достоверно снизилась с 1,07 до 0,137 ($p < 0,001$). В течение года наблюдения у всех пациентов, продолжавших лечение, сохранялись нормальными показатели СОЭ и СРБ (см. рис. 2, 3).

Анализ общей эффективности терапии инфликсимабом по критериям АКРпеди показал, что после первых 3 инфузий (6 нед наблюдения) высокая активность заболевания сохранялась у 8 (25%) пациентов, что было расценено как первичная неэффективность инфликсимаба (рис. 4). Это послужило основанием для прекращения терапии. Через 3 мес у 87,5% пациентов, продолживших лечение инфликсимабом, зарегистрировано 30% улучшение, у 62% больных — 70% улучшение, а у 79% детей — стадия неактивной болезни. Через 1 год лишь 12 детей продолжали получать инфликсимаб. У всех больных сохранялась ремиссия заболевания (см. рис. 4).

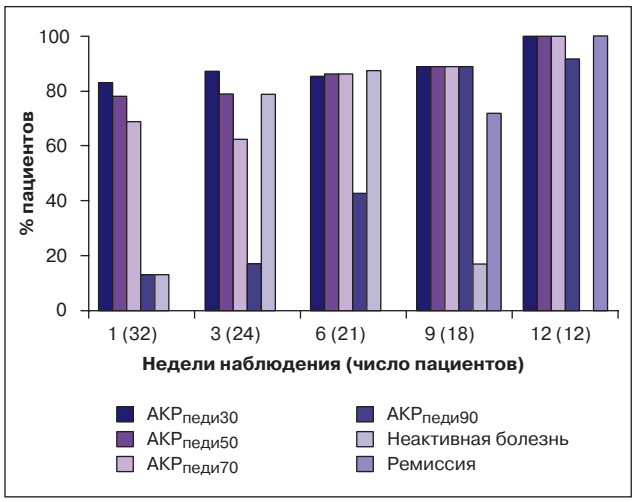
Через 1 год преднизолон для перорального приема был отменен у 5 пациентов.

Всем пациентам, включенным в исследование, инфликсимаб был отменен по разным причинам: 8 — в связи с первичной неэффективностью, 21 — из-за вторичной неэффективности, 3 — в связи с непереносимостью. Пациентам с аллергической реакцией инфликсимаб был отменен и продолжена терапия метотрексатом. Вторичная неэффективность инфликсимаба развивалась на разных сроках применения препарата: через 3 мес — у 2 детей, через 6 мес — у 3, через 9 мес — у 4, через 1 год 2 мес — у 2, через 1,5 года — у 3, через 2 года — у 5, через 3 года — у 1 и через 4 года — у 1.

Прекращение терапии инфликсимабом привело к развитию обострения. К моменту начала терапии этанерцептом показатели активности суставного синдрома и лабораторные показатели достигли высоких значений, сопоставимых с данными до начала лечения инфликсимабом.

На момент начала терапии этанерцептом у большинства детей (20 из 32) суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). Высокая клиниче-

Рис. 4. Динамика показателей активности заболевания по критериям $АКР_{педи}$ на фоне терапии инфликсимабом



Примечание. $АКР_{педи}$ — критерии Американской коллегии ревматологов.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

Показатель	Значение (n = 32)
Клинический вариант ЮИА Абс. — олигоартрит Полиартрит	 12 20
Число припухших суставов	6 (3,5; 12)
Число болезненных суставов	6 (3; 10,5)
Число суставов с нарушением функции	6 (13,5; 3,5)
СОЭ, мм/ч	28 (20; 48)
Тромбоциты, 10^9/л	452 (362; 493)
Гемоглобин, г/л	107 (99; 118)
СРБ, мг/л	8,6 (3; 32)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. Значения представлены в виде Me (25; 75), где Me — медиана, (25; 75) — 25-й и 75-й процентиль.

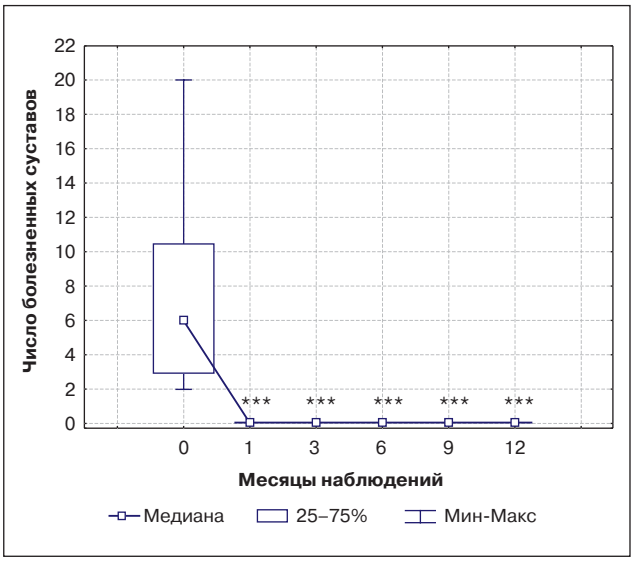
Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

Препарат	Доза (Me [25; 75])	Число детей
Метотрексат, мг/м^2 в нед	20 (15; 24)	32
Нестероидные противовоспалительные препараты	–	22

Примечание. Me — медиана, (25; 75) — 25-й и 75-й процентиль.

ская активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 56% (18) больных наблюдались гипохромная анемия, у 47% (15) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 19% (6) детей — тромбоцитоз. Медиана показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ превышали нормальные значения в 2 раза (см. табл. 2).

Рис. 5. Динамика числа болезненных суставов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (n = 32)



Примечание. Здесь и на рис. 6–10: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — статистически значимое различие показателей по сравнению с исходным значением.

Фоновая терапия

Этанерцепт назначали на фоне лечения иммунодепрессантами, дозы которых оставались неизменными минимум в течение 4 нед. Фоновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 3.

Схема введения этанерцепта

Этанерцепт (Энбрел, Wyeth) вводили подкожно 2 раза в нед в дозе 0,4 мг/кг массы тела (максимум 25 мг). Лечение продолжалось 12 мес (48 нед). Первые инъекции были сделаны в клинике под контролем исследователя.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) (25; 75-й процентиль). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов показал, что лечение этанерцептом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Через 1 мес у наблюдаемых пациентов купировался болевой синдром (число болезненных суставов 6 (3; 10,5); 0 — до лечения и через 4 нед терапии, соответственно $p < 0,001$); достоверно уменьшились число суставов с активным артритом (6 (3,5; 12); 1 (0; 3,5); $p < 0,001$); а также число суставов с нарушением функции (6 (13,5; 3,5); 2 (1; 6,2); $p < 0,01$). Через 3 мес суставной синдром купировался у всех паци-

Рис. 6. Динамика числа припухших суставов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (n = 32)

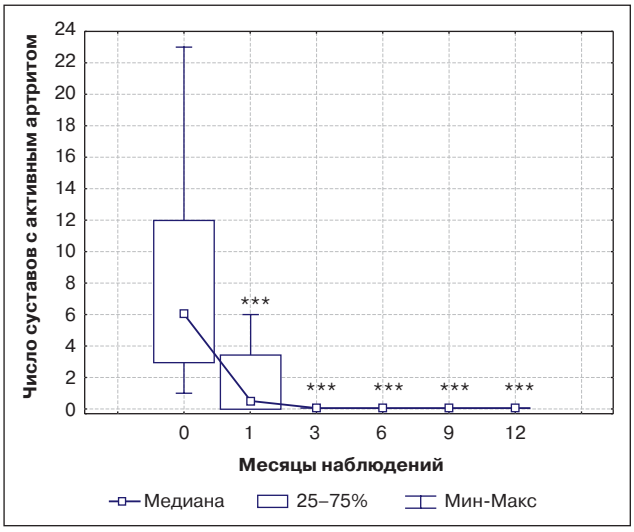


Рис. 7. Динамика числа суставов с нарушением функции у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (n = 32)

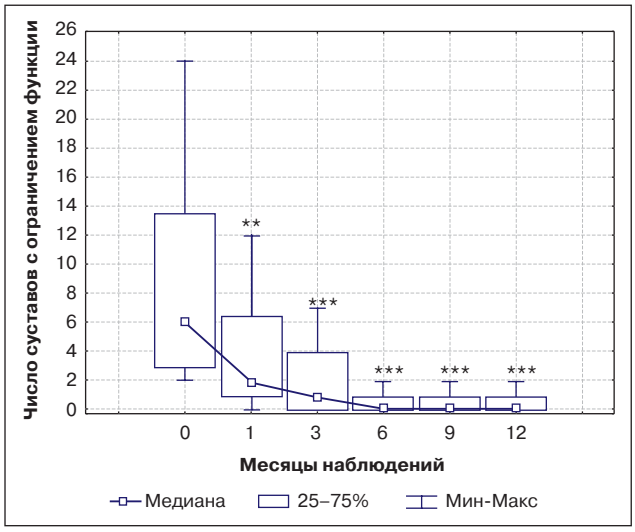


Рис. 8. Динамика индекса функциональной недостаточности у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (n = 32)

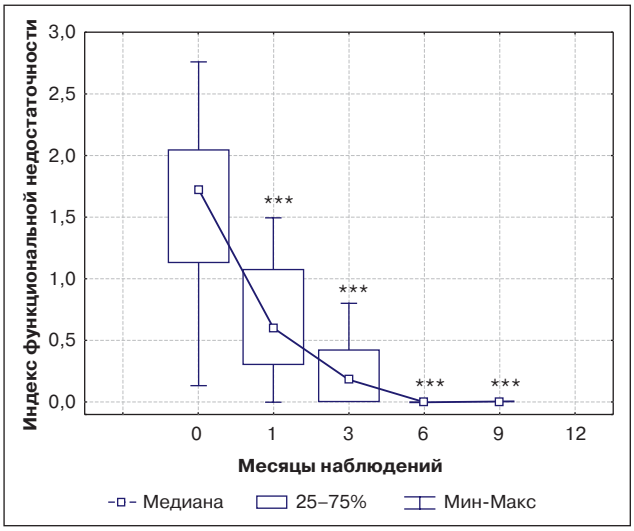


Рис. 9. Динамика скорости оседания эритроцитов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (n = 32)

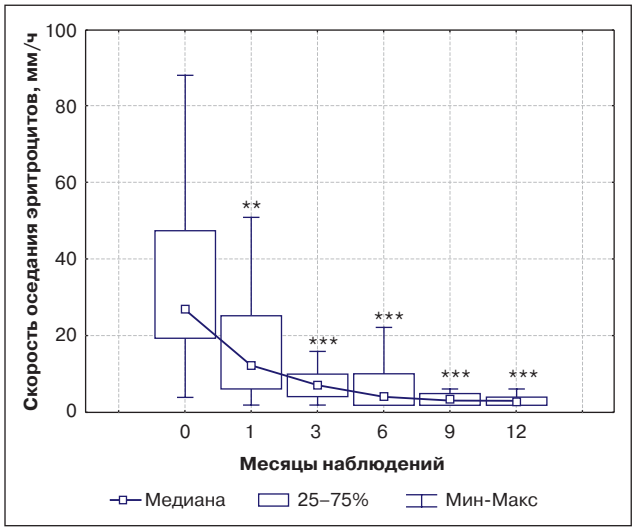
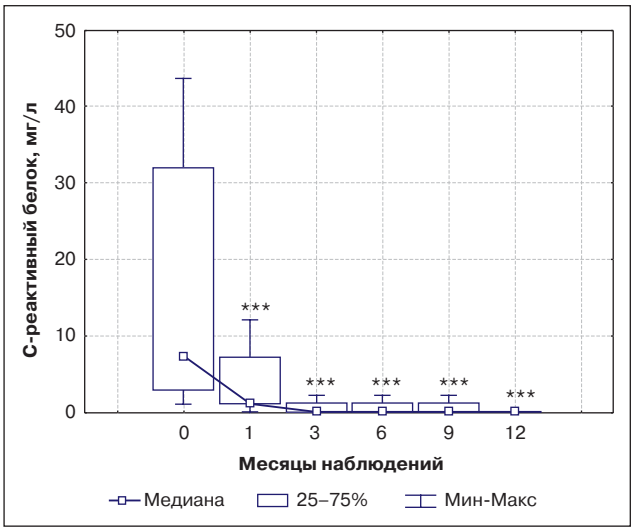


Рис. 10. Динамика сывороточной концентрации С-реактивного белка у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом (n = 32)



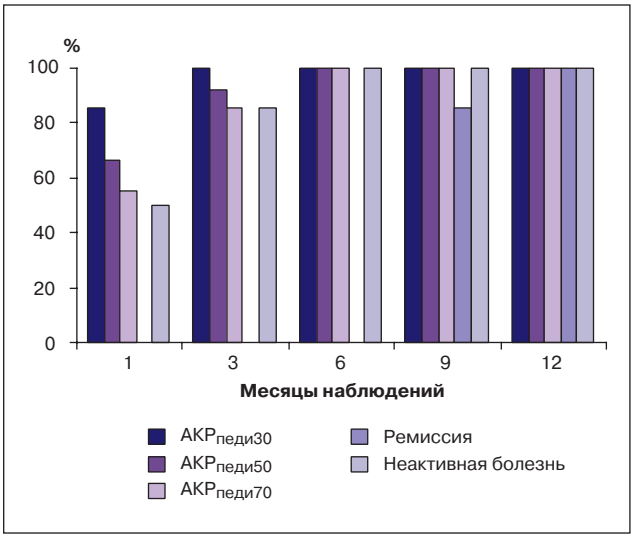
ентов (рис 5, 6). Функция в суставах полностью восстановилась у 30 больных. К 6-му мес медиана числа суставов с нарушением функции стала равна 0, у 2 пациентов ограничение движений отмечалось лишь в 2 суставах (рис. 7).

Снижение клинической активности болезни и улучшение функции суставов сопровождались повышением качества жизни пациентов. Через 4 нед наблюдения индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ достоверно уменьшился (1,75 (1,1; 2,0); 0,6 (0,35; 1,1) — до и через 4 нед лечения, соответственно; p < 0,001), а через 6 мес стал равен 0, что свидетельствует о высоком качестве жизни детей (рис. 8).

Терапия этанерцептом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. На фоне лечения статистически значимо снизились значения СОЭ и сывороточной концентрации СРБ. Стойкая нормализация уровня СРБ в сыворотке крови и СОЭ отмечена через 9 и 3 мес наблюдения, соответственно (рис. 9, 10).

Оценка эффективности терапии этанерцептом по критериям АКР$_{педи}$ показала, что через 1 мес 30/50/70 улучшение зафиксировано у 84, 66, 55% пациентов, соответственно. Через 3 мес улучшение 50/70 — у 92 и 85% пациентов. Стадия неактивной болезни через 6 мес была зарегистрирована у всех пациентов, ремиссия через 9 мес — у 85%, через 12 мес — у 100% больных (рис. 11).

Рис. 11. Динамика показателей активности заболевания по критериям АКР$_{педи}$ на фоне лечения этанерцептом (n = 32)



Примечание. АКР — критерии Американской коллегии ревматологов.

Побочные эффекты и отмена препарата

Лечение этанерцептом в целом переносилось хорошо, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Зарегистрированные нежелательные явления включали: острый бронхит — у 1 ребенка, местную аллергическую реакцию — у 2. К серьезным нежелательным явлениям отнесли острый бронхит. Этому ребенку также проводилось сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м^2 поверхности тела. По поводу острого бронхита была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без развития осложнений. Лечение этанерцептом было прервано, а после выздоровления возобновлено. Местная аллергическая реакция расценена как несерьезное нежелательное явление, оно не явилось основанием для прекращения и приостановления терапии.

На фоне лечения препаратом летальных исходов не произошло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неоднородность ЮИА является общепризнанным фактом, что затрудняет, с одной стороны, контроль над заболеванием, а с другой — обусловливает гетерогенность ответа на базисные противовоспалительные препараты и биологическую терапию [6, 7]. Если одному пациенту с ЮИА для достижения контроля над заболеванием достаточно монотерапии одним из стандартных базисных препаратов, то другому требуется комбинированная терапия с ранним включением генно-инженерных биологических препаратов [15].

Таким образом, перед практикующими врачами встает вопрос выбора оптимальной стратегии лечения для каждого конкретного пациента, подбора наиболее подходящего препарата и время перехода на новый этап терапии, когда ответ на предыдущее лечение является неполным или неадекватным.

В проведенное в НЦЗД РАМН исследование было включено 32 больных, получавших инфликсимаб в качестве первого генно-инженерного биологического препарата. 21 пациент лечился ингибитором ФНО α в течение 1,4 (0,5; 4) года. У всех больных была достигнута стадия неактивной болезни и ремиссия заболевания. Однако через 1,4 (0,5; 4) года развилось обострение болезни в связи с формированием вторичной резистентности к инфликсимабу. 8 пациентов лечились инфликсимабом в течение 3 мес, затем препарат был отменен по причине первичной неэффективности. У 3 больных с хорошим эффектом через 4 мес терапии отмечалось развитие трансфузионных (аллергических) реакций, вследствие чего препарат был также отменен. Все пациенты были переключены на этанерцепт.

В последнее время появилось немало работ, посвященных оценке «выживаемости», эффективности и безопасности второго и даже третьего биологического препарата при ревматоидном артрите у взрослых больных [7, 6–21].

У детей было проведено два таких исследования [22, 23].

В исследовании Otten и соавт., в течение 1 года второй ингибитор ФНО α продолжали получать 50% пациентов, у которых первый препарат был отменен в связи с недостаточной эффективностью. При переключении на второй ингибитор ФНО α вследствие первичной и вторичной неэффективности первого препарата лечение больше 1 года продолжали получать меньшее число пациентов — 32% (95%, доверительный интервал от 12 до 53%). По данным Tynjala и соавт., «выживаемость» терапии вторым ингибитором ФНО α была выше, чем в исследовании Otten и соавт., и составила 66% [22, 23].

В нашем исследовании в течение 1 года терапию вторым ингибитором ФНО α продолжали все пациенты, переключенные с инфликсимаба на этанерцепт вследствие первичной (8 человек), вторичной (21) неэффективности и непереносимости (3).

Анализ эффективности второго ингибитора ФНО α показал, что в исследовании Otten и соавт. стадия неактивной болезни через 15 мес лечения была достигнута лишь у 17% больных. В нашем исследовании через 6 мес стадия неактивной болезни была достигнута всеми пациентами, через 9 мес была констатирована ремиссия у 85%, а через 1 год — у 100% больных.

Ранее нами было проведено исследование эффективности и безопасности адалимумаба (моноклональные человеческие антитела к ФНО α, n = 56) в клинической практике у пациентов с ЮИА при первичной и вторичной неэффективности других генно-инженерных биологических препаратов: у 48 детей — инфликсимаба, у 2 — этанерцепта, у 5 — ритуксимаба, у 1 — абатацепта. В нем также была показана хорошая «выживаемость» и высокая эффективность второго генно-инженерного биологического препарата. Через 24 и 52 нед от начала лечения стадия неактивной болезни была достигнута у 55 и 85% детей, соответственно; ремиссия — у 52% пациентов через 1 год. Анализ эффективности адалимумаба у 30 пациентов с вторичной резистентностью к инфликсимабу и у 18 больных с обострением заболе-

вания после отмены препарата показал, что адалимумаб во всех случаях позволял добиться устранения активности и достичь ремиссии болезни [24].

Анализ эффективности генно-инженерных препаратов у взрослых показал, что анти-ФНО α-терапия была первым биологическим направлением в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом [7, 15–19, 25]. Однако в клинической практике у 30% пациентов ингибиторы ФНО α отменяют из-за недостаточной эффективности или развития побочных эффектов [26]. Данные национальных регистров биологических препаратов показывают [20], что первичная или вторичная неэффективность либо непереносимость ингибиторов ФНО α заставляла менять схему лечения у 20–30% больных, которые их применяли [21]. Последующая терапия может включать переход на другой анти-ФНО α-препарат или биологический препарат с другим механизмом действия. Существует достаточное число работ, в которых продемонстрировано, что пациенты с первичной или вторичной неэффективностью терапии первым ингибитором ФНО α независимо от причины прекращения лечения могут хорошо ответить на второй препарат из этой группы.

В голландском регистре пациенты с ревматоидным артритом были разделены на 3 группы в зависимости от причин отмены первого анти-ФНО α-препарата: пациенты с первичной неэффективностью терапии, или «неответчики» (n = 49), больные с недостаточным ответом на терапию (n = 75) и пациенты с развитием побочных эффектов на блокатор ФНО α (n = 73). В исследовании оценивали эффект применения второго ингибитора ФНО α. Через 6 мес после переключения на второй препарат у пациентов во всех группах были зафиксированы сопоставимые улучшения DAS28 по сравнению с исходными данными и хороший эффект по критериям EULAR [27].

В исследовании R. Scrivo и соавт. также было показано, что второй ингибитор ФНО α может оказаться эффективным после отмены первого препарата вследствие неэффективности, низкой эффективности или развития нежелательных явлений. Необходимо отметить, что при этом клинический ответ на второй анти-ФНО α-препарат был достаточно высоким в случаях возникновения побочных эффектов на первый препарат или недостаточного ответа. Однако, если на второй ингибитор ФНО α переключили «неответчиков» на первый препарат этого же класса, то сила клинического эффекта была низкой. Среди пациентов, которые были переведены на второй ингибитор ФНО α вследствие отсутствия ответа, недостаточного ответа или нежелательных реакций, средний/хороший ответ по критериям EULAR был зарегистрирован в 38,4; 66,6 и 88,8% случаев, соответственно [28]. Таким образом, при отсутствии ответа на первый ингибитор ФНО α (группа «неответчиков») можно предположить существование общей резистентности к блокаторам ФНО α и недостаточный ответ на второй анти-ФНО α-препарат. Однако в нашем исследовании такой закономерности не наблюдалось.

Шведские ученые, проводившие проспективное наблюдательное исследование, также попытались ответить на вопрос о врачебной тактике при неэффективности одного или двух ингибиторов ФНО α. Они провели сравнительный анализ эффективности лечения пациентов с впервые назначенным ингибитором ФНО α (1-я группа) и после переключения на второй (2-я группа) и третий (3-я группа) препарат с таким же механизмом действия [29]. Результаты исследования показали, что при первичном назначении ингибиторов ФНО α эффект был выше, чем в случае переключения пациентов на второй препарат той же группы. В свою очередь больные, лечившиеся третьим блокатором, продемонстрировали меньшую эффективность, чем 2 другие группы. Так, у пациентов 1-й, 2-й и 3-й группы ответ АКР70 был достигнут у 13, 7 и 3%, соответственно. Хороший ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 34, 25 и 9%, соответственно; ремиссия по DAS28 — у 23, 16 и 6% пациентов 1-й, 2-й и 3-й группы, соответственно [29].

В отличие от шведского исследования многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GO-AFTER позволило установить, что пациенты с недостаточным ответом на один или два ингибитора ФНО α могут продемонстрировать хорошую эффективность при переключении на второй/третий препарат той же группы [30].

В нашем исследовании показан отличный эффект переключения на второй ингибитор у пациентов с вторичной неэффективностью и непереносимостью инфликсимаба: одной из причин развития вторичной неэффективности инфликсимаба скорее всего стало образование специфических нейтрализующих антител, что является следствием особенности его строения. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к ФНО α. Его молекула IgG_1 на 75% состоит из человеческого фрагмента и на 25% — из мышиного. Антитела синтезируются к мышиному фрагменту IgG в ответ на введение препарата. Синтез антител является ключевым звеном в запуске аллергических реакций немедленного типа, развивающихся во время инфузии инфликсимаба, с одной стороны, и ускользания эффекта с течением времени — с другой. Этанерцепт имеет другую структуру. Он представляет собой белок, состоящий из двух рецепторов ФНО (рФНО2/75) с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG_1, что дало основания допустить: пациенты с непереносимостью и вторичной резистентностью к инфликсимабу будут хорошо переносить терапию этанерцептом, и у них должен быть достигнут хороший эффект [3].

В отличие от результатов, полученных R. Scrivo и соавт. и в шведском исследовании, в нашем исследовании хороший ответ был зарегистрирован и у пациентов с первичной неэффективностью инфликсимаба при переключении на второй ингибитор ФНО α.

Пациенты, переведенные на второй ингибитор ФНО α, могут лучше или также хорошо ответить на лечение, однако всегда остается риск прерывания терапии по тем же причинам, что и в случае отмены первого препарата [20].

В исследовании, проведенном в НЦЗД РАМН, через 1 год после переключения на второй ингибитор отмены препарата вследствие первичной, вторичной неэффективности или непереносимости зарегистрировано не было.

Профиль безопасности этанерцепта у детей в целом не отличался от такового, описанного ранее у пациентов с ЮИА, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. Нежелательные явления проявлялись инфекциями средней степени тяжести. Вследствие специфического механизма действия, отличного от действия моноклональных антител, применение этанерцепта более безопасно в отношении риска развития туберкулеза по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом, что подтверждается многочисленными данными регистров

пациентов [31, 32]. По данным D. J. Lovell и соавт. [32], в течение 8 лет терапии этанерцептом допустимое число нежелательных реакций не увеличивалось, тяжелых побочных реакций отмечено не было, а клиническое улучшение сохранялось у всех пациентов, продолживших лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Переключение на этанерцепт пациентов с первичной, вторичной неэффективностью или непереносимостью инфликсимаба обеспечило развитие ремиссии и способствовало практически полному восстановлению функции в суставах у всех больных. Наряду с высокой терапевтической эффективностью этанерцепт обладал хорошей переносимостью.

Таким образом, стойкий эффект препарата свидетельствует о том, что в клинической практике этанерцепт может стать препаратом выбора у пациентов с ЮИА в случае первичной, вторичной неэффективности и непереносимости химерных моноклональных антител.

REFERENCES

1. Lee D. M., Weinblatt M. E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358: 903–911.
2. Nasonov E. L. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2000; 8 (17): 718–722.
3. Hehlgans T., Mannel D. N. The TNF–TNF receptors system. *Biol. Chem*. 2002; 383: 1581–1585.
4. MacEwan D. J. TNF receptor subtype signaling: differences and cellular consequences. *Cell Signal.* 2002; 14: 477–492.
5. Chen G., Goeddel D. V. TNF-RI signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002; 296: 1634–1635.
6. Karateev D. E. *Sovr. revmatol — Actual Rheumatology*. 2010; 2: 37–42.
7. Sigidin Ya. A., Lukina G. V. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii. 2-e izd., dop* [Biological Therapy in Rheumatology. 2nd Edition, enlarged]. Moscow, Prakticheskaya meditsina, 2009. 245 p.
8. Bergman M., Furfaro N. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes. *2010 PCE Updates in Rheumatology*. 2010; 3 (2): 1–12.
9. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J. W. J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69: 631–637.
10. Denisova R. V., Alekseeva E. I., Al'bitskii V.Yu. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2009; 8 (3): 18–26.
11. Abe T., Takeuchi T., Miyasaka N. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2006; 33 (1): 37–43.
12. Van der Laken C. J., Voskuyl A. E., Roos J. C. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum*. 2007; 66: 253–256.
13. Bukhari M. A., Wiles N. J., Lunt M. et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 46–53.
14. Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th ed. *Philadelphia: Saunders Elsevier.* 2010. 794 p.
15. Nam J., Villeneuve E., Emery P. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol.* Rep. 2009; 11: 371–377.
16. Deighton C., O'Mahony R., Tosh J. et al. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009; 338: 702.
17. Goekoop-Ruiterman Y. P. M., de Vries-Bouwstra J. K., Allaart C. F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3381–3390.
18. Soubrier M., Puechal X., Sibilia J. et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1429–1434.
19. van Vollenhoven R. F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 531–541.
20. Hyrich K. L., Lunt M., Watson K. D. et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 13–20.
21. Pincus T., Yazici Y., van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some setting? Need for longterm observations in standart care to complement clinical trials. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2372–2375.
22. Tanjala P., Vahasalo P., Honkanen V. et al. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68: 552–557.
23. Otten M. N., Prince F. H., Armbrust W. et al. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *ARD Online First.* Published on June 23, 2012 as 10.1136/annrheumdis –2011–201060.
24. Alekseeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2012; 11 (4): 82–88.
25. Kovalenko V. M., Shuba N. M., Bortkevich O. P. etc. *Zasto suvannya antagonistiv faktora nekrozu pukhlin v likuvanni khvorikh na revmatichni zakhvoryuvannya suglobiv (revmatoïdnii artrit, ankilozivnii spondiloartrit, psoriatichna artropatiya). Metod. Rekomendatsiï* [Application of Antogonists of Tumour Necrosis Factor in Treatment of Rheumatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthropathy. Manual]. Kiïv, 2008. 40 p.
26. Ostergaard M., Unkerskov J., Linde L. et al. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIOdatabase. *Scand J. Rheumatol*. 2007; 36: 151–154.
27. Blom M., Kievit W., Fransen J. et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 2171–2177.
28. Scrivo R., Conti F., Spinelli F. R. et al. Switching between TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. *Reumatismo*. 2009; 61: 107–117.

29. Hyrich K. L., Lunt M., Watson K. D. et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 13–20.
30. Smolen J. S., Kay J., Doyle M. K. et al.; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosisin patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009; 374: 210–221.
31. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., Girschick H. J., Michels H., Moebius D. et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68 (4): 519–525.
32. Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1496–1504.