

# Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН)

А.О. Пчелинцева<sup>1</sup>, Е.Ю. Панасюк<sup>1</sup>, О.Ф. Рябицева<sup>2</sup>, В.И. Мазуров<sup>3</sup>,  
 И.Г. Салихов<sup>4</sup>, А.Э. Сизиков<sup>5</sup>, О.Н. Иванова<sup>6</sup>, В.Н. Сороцкая<sup>7</sup>,  
 О.В. Семагина<sup>8</sup>, И.Б. Виноградова<sup>9</sup>, А.И. Куликов<sup>10</sup>, Л.Н. Денисов<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Свердловской области «Областная клиническая больница №1», Екатеринбург; <sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»; <sup>5</sup>ГУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, Новосибирск; <sup>6</sup>ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1»; <sup>7</sup>«Тульская областная больница»; <sup>8</sup>«Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина» МЗСО; <sup>9</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; <sup>10</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №1 of the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia; <sup>3</sup>St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, St. Petersburg, Russia; <sup>4</sup>Kazan State Medical University; <sup>5</sup>Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia; <sup>6</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital №1, Voronezh, Russia; <sup>7</sup>Tula Regional Hospital, Tula, Russia; <sup>8</sup>Kalinin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia; <sup>9</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia; <sup>10</sup>Rostov State Medical University, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia

Контакты: Анна Олеговна Пчелинцева  
 medianna1@mail.ru

Contacts: Anna Pchelintseva  
 medianna1@mail.ru

Поступила 21.11.13

**Цель** — оценить эффективность и переносимость терапии этанерцептом (ЭТЦ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** 188 взрослых больных РА высокой и умеренной активности (среднее значение DAS28 составляло  $6,26 \pm 0,89$ ) получали ЭТЦ 50 мг/нед подкожно в течение 24 нед на фоне продолжающейся терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Оценка эффективности проводилась с использованием критериев EULAR, ACR20/50/70, динамики HAQ, SDAI, CDAI, СОЭ и уровня С-реактивного белка. **Результаты.** К окончанию исследования низкая активность болезни по EULAR (DAS28  $\leq 3,2$ ) была достигнута у 31,9%, ремиссия (DAS28  $\leq 2,6$ ) — у 17% больных; ответ по ACR20/50/70 получен соответственно у 72,3; 47,8 и 20,2% пациентов. Снижение индекса HAQ на 0,25 и более достигнуто у 67,5% больных. Суммарный ответ по EULAR (умеренный и хороший) имел место у 79,3% пациентов, ремиссия/низкая активность по SDAI — у 52,3%, по CDAI — у 51,7% больных. Часть пациентов достигли клинического ответа лишь к 25-й неделе лечения. Исходная умеренная активность РА, прием метотрексата — факторы, определяющие более высокую эффективность ЭТЦ при РА. Переносимость ЭТЦ в целом была удовлетворительной, не было зарегистрировано необычных нежелательных реакций.

**Выводы.** Анализ результатов лечения ЭТЦ в течение 6 мес свидетельствует о его высокой эффективности. К преимуществам препарата можно отнести быстрое наступление клинического эффекта у большинства пациентов и хорошую переносимость. ЭТЦ может быть рекомендован для лечения пациентов с РА умеренной и высокой активности и недостаточной неэффективностью стандартных БПВП.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; этанерцепт; DAS28; ACR20/50/70; SDAI; CDAI.

**Для ссылки:** Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябицева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):639–45.

## EFFICACY OF ETANERCEPT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (results of the Russian multicenter ETALON study)

A.O. Pchelintseva<sup>1</sup>, E.Yu. Panasyuk<sup>1</sup>, O.F. Ryabitseva<sup>2</sup>, V.I. Mazurov<sup>3</sup>, I.G. Salikhov<sup>4</sup>, A.E. Sizikov<sup>5</sup>,  
 O.N. Ivanova<sup>6</sup>, V.N. Sorotskaya<sup>7</sup>, O.V. Semagina<sup>8</sup>, I.B. Vinogradova<sup>9</sup>, A.I. Kulikov<sup>10</sup>, L.N. Denisov<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1</sup>

**Objective.** To evaluate the effectiveness and tolerance of Etanercept (ETN) therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Material and Methods.** 188 adult patients with severe and moderate RA (average DAS28 score of  $6.26 \pm 0.89$ ) subcutaneously received 50 mg/wk ETC during 24 wk along with therapy using disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The effectiveness was assessed using the EULAR and ACR20/50/70 criteria, dynamics of HAQ, SDAI, CDAI, ESR, and the C-reactive protein level.

**Results.** By the end of the study, low activity of the disease according to EULAR (DAS28 score  $\leq 3.2$ ) was achieved in 31.9% of patients; remission (DAS28 score  $\leq 2.6$ ) was achieved in 17% of patients. ACR20/50/70 response was achieved in 72.3; 47.8 and 20.2% of patients, respectively. A decrease in the HAQ index by at least 0.25 points was achieved in 67.5% of patients. The overall EULAR response (moderate and good) was observed in 79.3% of patients; SDAI and CDAI remission/low activity was observed in 52.3 and 52.7% of patients, respectively. Some patients achieved clinical response only by the 25th week of treatment. The originally moderate RA activity and administration of methotrexate are the factors determining higher ETN effectivity in RA patients. The general tolerance of ETN was satisfactory; no uncommon adverse effects were observed.

**Conclusions.** Analysis of the results of ETN therapy for 6 months attests to high effectiveness of this drug. Its advantages include the rapid clinical effect in most patients and good tolerance. ETN can be recommended for treatment of patients with moderate and severe RA when the conventional DMARDs therapy turns out to be insufficiently effective.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; Etanercept; DAS28; ACR20/50/70; SDAI; CDAI.

**For references:** Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):639–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-639-45>

Разработка и внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) во многом способствовали формированию современной концепции

терапии ревматоидного артрита РА — «Лечение до достижения цели» («Treat to Target») [1]. Основным принципом этой стратегии является применение ГИБП в случае недоста-

точной неэффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а также при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза болезни [2–4]. Ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) занимают особое место среди ГИБП благодаря ключевой роли ФНОα в патогенезе РА [5, 6].

К настоящему времени разработано два способа фармакологической блокады эффектов ФНОα: нейтрализация цитокина моноклональными антителами (МАТ) и растворимыми рецепторами [1]. Инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) представляют собой МАТ к ФНОα. Этанерцепт (ЭТЦ) – рекомбинантный димерный белок, состоящий из экстрацеллюлярных лиганд-связывающих доменов двух рецепторов ФНОα II типа (рФНО II) с молекулярной массой 75 кДа, соединенных с константным фрагментом (Fc) человеческого IgG1, включающего СН2- и СН3-домены иммуноглобулина. Молекула ЭТЦ состоит из 934 аминокислотных остатков; ее молекулярная масса составляет 150 кДа. Димерные растворимые рецепторы имеют большее сродство к ФНОα, чем естественные моновалентные рецепторы, и являются более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНОα с его поверхностными рецепторами. Использование константного фрагмента иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора обеспечивает стабильность молекулы и удлиняет период полувыведения ЭТЦ из сыворотки. Наряду с ФНОα ЭТЦ связывается с ФНОβ (лимфотоксин α – ЛТα), который играет важную роль в лимфоидном органогенезе и дифференцировке Т-лимфоцитов. Полагают, что ЛТα активирует синовиальные фибробласты, внося определенный вклад в процесс гиперплазии синовиальной оболочки при РА. Возможно, блокада ЛТα оказывает дополнительный терапевтический эффект при использовании ЭТЦ.

ЭТЦ был первым ГИБП, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 1998 г. для клинического применения при РА. В настоящее время наряду с РА показаниями для назначения ЭТЦ являются ювенильный идиопатический артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и тяжелые формы псориаза.

Несмотря на установленную эффективность ЭТЦ по результатам многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ; табл. 1), открытых продленных исследований и данных национальных регистров [1], не решен ряд вопросов, касающихся тактики использования ЭТЦ (как и других ГИБП) при РА. Это касается оптимальной длительности индукционной терапии, сроков оценки эффективности лечения, дозы препаратов для поддержания достигнутой ремиссии, целесообразности раннего (в качестве первого препарата) назначения ГИБП.

В России ЭТЦ для лечения взрослых пациентов с РА зарегистрирован в 2009 г. В 2011–2012 гг. в 10 российских центрах было проведено открытое 6-месячное исследование ЭТАЛОН (Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом боЛьных с активным ревматОидным артритом с Неэффективностью БПВП), результаты которого представлены в настоящем сообщении.

### Материал и методы

В исследование были включены взрослые больные с РА высокой и умеренной активности и недостаточной эффективностью традиционной терапии БПВП. Все пациенты подписали информированное согласие до начала процедур исследования. Критериями включения были: диагноз РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. длительностью ≥3 мес, число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов ≥6 (из 68/66 суставов), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ≥28 мм/ч и/или уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥6 мг/л. Максимальная допустимая суточная доза глюкокортикоидов (ГК) составляла ≤10 мг в преднизолоновом эквиваленте. Доза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ГК должна была быть неизменной как минимум 4 нечеловека до скрининга. Допускались прием любых БПВП и лечение ГИБП в анамнезе. Основными противопоказаниями для включения в исследование являлись инфекционные заболевания любой этиологии в стадии обострения, наличие латентного туберкулеза, выявление маркеров вирусных гепатитов В и С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), бере-

Таблица 1 Эффективность ЭТЦ при РА по данным основных РПКИ

Источник (исследование)	Число пациентов	Терапия	ACR, %					
			через 6 мес			через 12 мес		
			20	50	70	20	50	70
Moreland L.W. et al. [7]	80	ПЛ	11	5				
	76	ЭТЦ 10 мг	51	24				
	76	ЭТЦ 25 мг	59	40				
Weinblatt M.E. et al. [8]	30	ПЛ + МТ	27	3				
	59	ЭТЦ	71	39				
Klareskog L. et al. [9] (TEMPO)	228	ПЛ + МТ	74	40		72	41	
	231	ЭТЦ + МТ	79	58		81	67	
	223	ЭТЦ	73	41		78	50	
Bathon J.M. et al. [10]	217	ПЛ + МТ	59	31		66	40	
	207	ЭТЦ 25 мг + МТ	66	39		72	46	
Genovese M.C. [12] (ERA)	208	ЭТЦ 10 мг + МТ	62	33		62	30	
	Kameda H. et al. [13] (JESMR)	151	ЭТЦ	73	55	31		
ЭТЦ + МТ			91	65	38			
Emery P. et al. [14] (COMET)	274	МТ				67*	49*	28*
	286	ЭТЦ+ МТ				86	71	48

Примечание. \* – p<0,001.

менность, грудное вскармливание, существенные отклонения лабораторных показателей по результатам скринингового обследования. Скрининговое обследование включало, помимо стандартных процедур (физикальный осмотр, оценка показателей жизнедеятельности, электрокардиография – ЭКГ, суставной счет, биохимический и клинический анализ крови, исследование на маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ), рентгенографию органов грудной клетки и выполнение пробы Манту для исключения туберкулеза. Период лечения составлял 6 мес. Было запланировано 5 визитов на неделях 0, 2, 4, 12 и 25. Использовался ЭТЦ в форме готовых шприцев, содержащих 50 мг препарата для подкожного введения, раз в неделю. Между визитами в исследовательский центр пациенты выполняли инъекции ЭТЦ самостоятельно.

Для оценки динамики активности болезни на фоне терапии использовали суставной счет (68/66 суставов), оценку пациентом боли и активности РА по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку активности РА врачом по ВАШ, DAS28 [16], SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index) [17]. Для оценки функционального статуса использовался опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) [18]. Эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и ACR 20/50/70 и критериям ремиссии ACR/EULAR [19]. За минимальное клинически значимое снижение HAQ было принято уменьшение индекса на 0,25.

Мониторинг безопасности терапии осуществляли с помощью сбора информации о нежелательных реакциях (НР), физикального обследования, измерения показателей жизнедеятельности, а также рутинного лабораторного обследования во время каждого визита. При регистрации НР, помимо принадлежности события к серьезным или несерьезным НР, оценивали тяжесть проявлений, связь с терапией ЭТЦ (не связано, маловероятно, возможно, вероятно, неизвестно). Оценку переносимости лечения (по мнению врача по 5-балльной вербальной шкале Likert) проводили во время заключительного визита у пациентов, получивших по крайней мере одну дозу ЭТЦ.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 2. Большинство пациентов были женского пола (80%), среднего возраста (47,9 года), дли-

тельно страдающие РА (средняя длительность болезни 8,5 года), с высокой активностью РА: у 92% пациентов имела место высокая активность (DAS28 >5,1) и только у 8% – умеренная активность РА. БПВП принимали 184 (97,9%) больных, в том числе 122 (64,9%) – метотрексат (МТ) в дозе 5–25 мг/нед, лефлуномид (ЛЕФ) – 36 (19,1%) больных, сульфасалазин (СУЛЬФ) – 14 (7,4%) пациентов. Другие БПВП и комбинированная терапия использовались менее чем у 3% пациентов. ГК (<10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) принимали 84 (44,7%) больных. 60 (31,9%) больных ранее получали зарегистрированные или исследуемые ГИБП.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Применялись методы описательной статистики; при представлении результатов использованы характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, наименьшее и наибольшее значения, медиана (Me), интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили], проценты. При сопоставлении двух зависимых групп по одному признаку значимость различий оценивали по критерию Вилкоксона, двух независимых групп по одному признаку – по критерию  $\chi^2$ . Сравнение независимых групп по одному признаку проводили по критерию Краскелла–Уоллеса. В случае соответствия распределения нормальному закону при анализе трех и более групп использовали метод множественных сравнений (критерий Шеффе). При анализе взаимосвязи двух признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

На фоне лечения ЭТЦ уже ко 2-й неделе лечения отмечена существенная положительная динамика показателей, отражающих активность заболевания (табл. 3). Выявленные различия (недели 0–2) были статистически значимыми. Положительная динамика клинических показателей нарастала к 4-й неделе терапии. Между 12-й и 25-й неделями лечения также обнаружено статистически значимое снижение показателей активности, за исключением уровня СРБ и СОЭ, которые не претерпели существенного изменения. Терапия ЭТЦ приводила к существенному улучшению функционального статуса пациентов. Статистически значимое уменьшение индекса HAQ имело место уже на второй неделе лечения. После 12-й недели снижение HAQ продолжалось, и к окончанию исследования среднее значение индекса достигло 0,93 (рис. 1).

Отмечено нарастание эффективности терапии ЭТЦ в сроки между 12-й и 25-й неделями (табл. 4). Часть пациентов, не достигших умеренного/хорошего ответа по критериям EULAR к 12-й неделе терапии, к 25-й неделе были классифицированы как ответившие на лечение. Доля больных, соответствующих критериям улучшения ACR20/50/70, также увеличилась к 6-му месяцу по сравнению с результатами на 12-й неделе лечения. Клинически значимое снижение индекса HAQ (не менее чем на 0,25) достигнуто к 12-й неделе лечения более чем у половины больных; доля таких пациентов увеличилась к окончанию исследования до 67,5%.

Проанализировано влияние сопутствующей терапии на динамику DAS28. Различия в динамике индекса между больными в зависимости от применения МТ или других БПВП оказалось статистически достоверным: у пациентов, принимавших МТ, снижение DAS28 было более существенным –  $p = 0,002$  (рис. 2). У пациентов, использовав-

**Таблица 2** Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=188)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	151 (80)
Возраст, годы*	47,9±13,3
Длительность РА, годы*	8,5±7,7
СОЭ, мм/ч*	43,04±22,83
Уровень СРБ, мг/л**	21,3 [9,8; 37,9]
ЧБС (68 суставов)*	20,7±9,5
ЧПС (66 суставов)*	11,9±5,5
Боль по оценке пациента (ВАШ, мм)*	60,1±18,2
Активность РА по мнению пациента (ВАШ, мм)*	59,6±18
Активность РА по мнению врача (ВАШ, мм)*	57,6±13,5
DAS28*	6,26±0,89
DAS28 >5,1, n (%)	173 (92)
HAQ*	1,50±0,60

**Примечание.** Данные представлены в формате: \* – среднее ± стандартное отклонение; \*\* – медиана [25-й; 75-й перцентили].

**Таблица 3** Динамика показателей активности РА в первый месяц лечения ЭТЦ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Исходные	Неделя 2	Неделя 4
Боль, ВАШ, мм	60,1 [10; 100]	44,9 [1; 85]*	41,1 [0; 85] <sup>2</sup>
Активность РА по мнению пациента, ВАШ, мм	59,6 [8; 93]	46,6 [2; 85]*	40,8 [0; 83] <sup>1</sup>
Активность РА по мнению врача, ВАШ, мм	57,6 [20; 92]	41,8 [8; 80]*	33,8 [0; 81] <sup>1</sup>
ЧБС68	20,7 [2; 67]	13,4 [0; 56]*	10,3 [0; 47] <sup>1</sup>
ЧПС66	11,8 [0; 29]	6,9 [0; 26]**	4,8 [0; 23] <sup>1</sup>
СОЭ, мм/ч	43 [2; 152]	29 [2; 90]*	28 [2; 147] <sup>3</sup>
Уровень СРБ, мг/л	21,5 [0; 184]	6,4 [0; 130]*	6,8 [0; 156] <sup>3</sup>
HAQ	1,49 [0; 3]	1,28 [0; 2,75]*	1,17 [0; 2,75] <sup>1</sup>

*Примечание.* \*  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p < 0,001$  между неделями 0–2. <sup>1</sup>  $p < 0,0001$ ; <sup>2</sup>  $p < 0,01$ ; <sup>3</sup> – различия не достоверны между неделями 2–4.

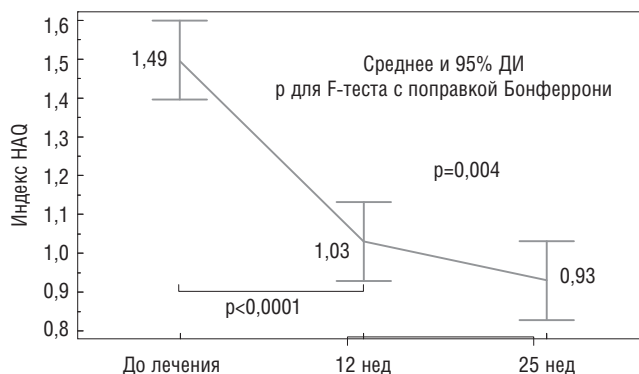
ших ГК, динамика DAS28 оказалась менее выраженной, чем у больных, не получавших ГК. Возможно, это связано с исходно более высокой активностью болезни и рефрактерностью к терапии у больных, получавших ГК. У пациентов, принимавших МТ без сопутствующего применения ГК, снижение DAS28 оказалось более выраженным, чем у остальных больных ( $p < 0,0001$ ). Частота достижения низкой активности РА по DAS28 достоверно чаще регистрировалась у пациентов, получавших МТ ( $\chi^2$ ,  $p = 0,0388$ ). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении достижения ремиссии по DAS28 ( $\chi^2$ ;  $p = 0,0073$ ). У больных, принимающих МТ и не использующих ГК, частота достижения низкой активности и ремиссии РА к 25-й неделе оказалась существенно выше, чем у остальных пациентов ( $\chi^2$ ;  $p = 0,0158$  и  $p = 0,001$  соответственно). Установлено также, что исходное значение DAS28  $< 6,6$  позволяет прогнозировать достижение низкой активности заболевания с 82% чувствительностью и 42,5% специфичностью.

НР, зарегистрированные на фоне лечения ЭТЦ, суммированы в табл. 5. Чаще всего отмечалась реакция в месте инъекции, которая в подавляющем большинстве случаев не требовала отмены препарата и с течением времени регрессировала. Среди НР инфекционной природы преобладали ОРВИ. У двух больных была зарегистрирована лихорадка до 39 °С без явных симптомов кого-либо инфекционного заболевания, в связи с чем препарат был отменен. У одной пациентки развился распространенный псориаз, регрессировавший после отмены ЭТЦ. Тяжелые лабораторные НР отмечены в 2 случаях: развитие анемии (Hb 79 г/л), зарегистрированное на 25-й неделе, и восьмикратное повышение уровней печеночных трансаминаз. Причинно-следственная связь с лечением ЭТЦ в первом случае не ясна, во втором расценена исследователем как «вероятная». За время наблюдения не было отмечено реактивации латентного туберкулеза или заболевания туберкулезом. Не было зарегистрировано НР, закончившихся летальным исходом. Во время проведения исследования отмечены серьезные НР: острый калькулезный холецистит ( $n = 1$ ) и травматический перелом бедра у двух больных, потребовавшие госпитализации. Все три пациентки продолжили лечение ЭТЦ и завершили исследование в соответствии с протоколом. Двум больным было выполнено плановое эндопротезирование крупных суставов, в связи с чем их участие в исследовании было прекращено досрочно. Оценка переносимости лечения ЭТЦ по мнению врача с использованием 5-балльной вербальной шкалы проведена в конце исследования у 159 больных. По мнению исследователей, переносимость ЭТЦ у большинства больных

(88,7%) была отличной, очень хорошей и хорошей. Из 188 больных закончили 6-месячный курс лечения 171 (91%) пациент, выбыли досрочно по различным причинам: 9 (4,8%) больных – в связи с НР, 4 (2,1%) – из-за неэффективности лечения, 2 (1%) – по административным причинам, 2 (1,1%) отозвали согласие.

### Обсуждение

Материалы российского исследования ЭТАЛОН подтверждают и расширяют данные многих исследователей о высокой эффективности и приемлемой безопасности ЭТЦ у пациентов с РА. Лечение ЭТЦ было эффективным у большинства пациентов, причем отчетливая положительная динамика показателей активности РА отмечена уже на 2-й неделе лечения. Сходные данные о быстром развитии противовоспалительного эффекта получены другими исследователями [10]. Хотя в подавляющем большинстве случаев терапевтический эффект был получен в течение первых месяцев, у некоторых больных снижение активности болезни зарегистрировано позже, к 25-й неделе. Похожие результаты получили А. Kavanaugh и соавт. [19, 20], которые ретроспективно проанализировали данные исследований TEMPO и ERA с целью уточнить возможные сроки развития эффекта на фоне лечения ЭТЦ. Важность этой проблемы связана с тем, что согласно стандартам, принятым в некоторых странах, и концепции «Лечение до достижения цели» отсутствие эффекта на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  (снижение DAS28  $< 1,2$  через 12 нед от начала терапии) является основанием для перехода на другую терапию. По данным авторов, на фоне лечения ЭТЦ и МТ (исследование TEMPO) наблюдалось увеличение числа ответивших на терапию через 24 нед по



**Рис. 1.** Динамика индекса HAQ на фоне лечения ЭТЦ

Таблица 4 Эффективность терапии ЭТЦ через 12 и 25 нед

Показатели	Через 12 нед	Через 25 нед
ЧБС (68 суставов)	7 [2; 11]	4 [2; 8]*
ЧПС (66 суставов)	2 [1; 6]	1 [0; 3]*
Боль, ВАШ	30 [19; 49]	21 [10; 41]*
Активность РА по мнению пациента, ВАШ, мм	33,5 [19; 50]	22 [13; 40]*
Активность РА по мнению врача, ВАШ, мм	25 [14; 40]	19 [8; 34]*
СОЭ, мм/ч	21 [12; 34]	18 [11; 32]
Уровень СРБ, мг/л	5,23 [1,7; 14,9]	5,3 [1,5; 13,6]
DAS28-СРБ $\leq 3,2$ (низкая активность), %	19,1	31,9
DAS28-СРБ $< 2,6$ (ремиссия), %	8,5	17
СДАИ $< 2,8$ (ремиссия), %	7,4	14,4
SDAI $< 3,3$ (ремиссия), %	2,7	11,9
Эффект по ACR, %:		
ACR20	72,3	72,3
ACR50	29,8	47,8
ACR70	9,6	20,2
Эффект по EULAR, %:		
хороший (снижение DAS28 $> 1,2$ при DAS $\leq 3,2$ )	19,1	30,8
умеренный/хороший (снижение DAS $> 0,6$ при DAS $\leq 5,1$ или снижение DAS28 $> 1,2$ )	71,3	79,3
Эффект по HAQ (снижение $\geq 0,25$ ), %	56,1	67,5

сравнению с 12-й неделей: у 37,5% пациентов по ACR20, у 46,8% – по ACR50 и у 51,1% – по ACR70. В целом во всех группах пациентов через 24 нед (по сравнению с 12 нед терапии) отмечено снижение DAS28 ( $p < 0,05$ ). Важно, что более медленный «ответ» на лечение ЭТЦ и МТ или монотерапию ЭТЦ (в отличие от монотерапии МТ) не ассоциировался с нарастанием рентгенологического прогрессирования деструкции суставов (общий счет Шарпа) через 52 нед лечения. Тем не менее у небольшого числа пациентов, получавших различные схемы лечения, через 24 нед наблюдалось снижение эффективности терапии.

При анализе материалов исследования ERA [20] установлено, что через 24 нед эффект ACR20 отмечен примерно у 1/3 пациентов, резистентных к терапии через 12 нед,

по ACR50 и по ACR70 – соответственно у 12 и 2% пациентов. В то же время, по данным J.R. Curtis и соавт. [20], основанных на ретроспективном анализе материалов исследования TEMPO, эффект терапии ЭТЦ (с МТ или без него) через 12 нед позволяет предсказать эффект терапии через 52 нед у 80–90% пациентов. В целом эффективность ЭТЦ в нашем исследовании (ACR50 – 47,8%) совпадает с материалами РПКИ, в которые вошли пациенты с резистентным РА, резистентным к терапии БПВП (см. табл. 1). В то же время в исследовании PRESERVE (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX Vs full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population) эффективность комбинированной терапии ЭТЦ и МТ была выше, чем в нашем исследовании. Низкая активность/ремиссия по DAS28 имела место у 85,9 и 67,4% пациентов соответственно, а по SDAI – у 84,9 и 25,4% соответственно [21]. Нормализация HAQ отмечена у 65,7% пациентов. Сходные данные были получены при субанализе пациентов из Центральной и Восточной Европы ( $n=302$ ), в число которых входили пациенты из России [22]. Через 36 нед низкая активность (DAS28  $< 3,2$ ) отмечена у 87,4%, ремиссия (DAS28  $< 2,6$ ) – у 67,1%. По индексу SDAI соответствующие показатели отмечены у 90 и 30,9%, а по CDAI – у 90,4 и 32,2% пациентов соответственно. Ремиссия по критериям ACR/EULAR (Boolean) имела место у 38,9% больных. Нормализация HAQ ( $\leq 0,5$ ) наблюдалась у 52,8% пациентов. Это может быть связано с тем, что исходная активность РА у пациентов, включенных в исследование ЭТАЛОН, была выше, чем в исследовании PRESERVE, в которое вошли только пациенты с умеренной активностью РА. Наши предварительные результаты также свидетельствуют том, что исходно более низкая активность (DAS28  $< 6,1$ ) ассоциируется с более высокой эффективностью терапии ЭТЦ.

Следует обратить внимание на то, что в подавляющем большинстве исследований оценивалась эффективность комбинированной терапии ЭТЦ и МТ ( $\geq 15$  мг/нед),

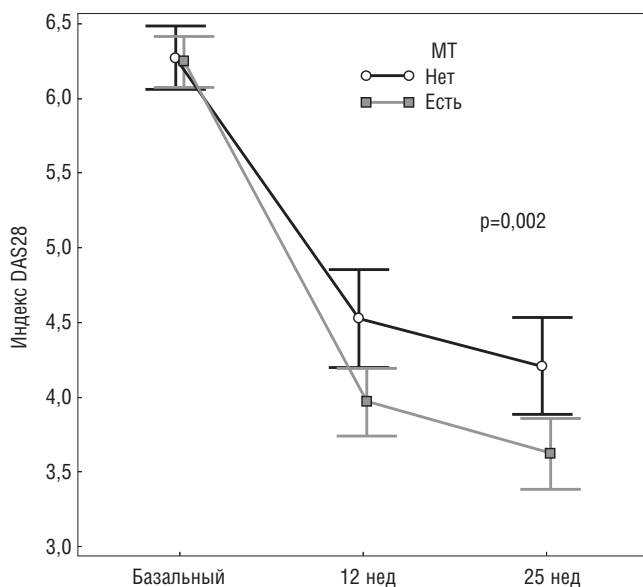


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 на фоне лечения ЭТЦ в зависимости от применения МТ

Таблица 5 Нежелательные реакции, число больных

		Недели			
		2-я	4-я	12-я	25-я
Местная реакция – 4	Местная реакция – 11			Местная реакция – 10	ОРВИ – 6
ОРВИ – 3	ОРВИ – 9			ОРВИ – 5	Инфекция мочевых путей – 3
Лейкопения – 2	Повышение уровней трансаминаз – 2			Простой герпес – 2	Местная реакция – 2
Острый бронхит – 1	Лихорадка 39 °С – 1			Лакунарная ангина – 1	Обострение РА – 2
Слабость – 1	Повышение уровня ГГТП – 1			Боль в животе – 1	Невропатия срединного нерва – 1
Боль в спине – 1	Острый калькулезный холецистит – 1			Лихорадка 39 °С – 1	Кожный зуд – 1
	Лейкопения – 1			Острый бронхит – 1	Анемия (Hb 79 г/л) – 1
	Слабость – 1			Обострение РА – 1	Перелом бедра – 1
				Опоясывающий герпес – 1	Псориаз – 1
				Повышение уровня ГГТП – 1	Флегмона ягодицы – 1
				Перелом шейки бедра – 1	Эндопротезирование суставов – 2
				Обострение хронического панкреатита – 1	Повышение уровней АСТ, АЛТ в 8 раз – 1
				Повышение АД – 1	Слабость – 1
					Похудание – 1

**Примечание.** ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

которая достоверно превосходила как монотерапию ЭТЦ, так и монотерапию МТ [1]. В нашем исследовании МТ в комбинации с ЭТЦ получали только 65% пациентов, а доза МТ варьировала от 5 до 25 мг/нед и, вероятно, была не оптимальной у многих пациентов. В связи с этим определенный интерес представляют полученные нами данные о связи между эффективностью терапии ЭТЦ и приемом МТ. Напомним, что МТ является «золотым» стандартом терапии РА и «якорным» препаратом при проведении комбинированной терапии ГИБП в рамках концепции «Лечение до достижения цели» [3, 4, 24]. Данные наблюдательных исследований, приближенных к реальной клинической практике, и национальных регистров также свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии ЭТЦ и МТ по сравнению с монотерапией МТ или комбинированной терапией ЭТЦ и другими БПВП [25–32]. Механизмы, лежащие в основе синергического действия ЭТЦ и МТ при РА, до конца не ясны. Более высокую эффективность комбинированной терапии МАТ к ФНО $\alpha$  (ИНФ, АДА, ГЛМ и ЦЗП) и МТ связывают со способностью МТ улучшать фармакокинетические свойства МАТ за счет снижения их иммуногенности (синтеза нейтрализующих антител) [33, 34]. В то же время введение ЭТЦ не ассоциируется с синтезом нейтрализующих антител, что связывают со структурой его молекулы. В связи с этим представляют интерес данные экспериментальных

исследований, в которых на модели артрита, индуцированного глюкозо-6-фосфат изомеразой, было показано, что «провоспалительный» цитокин, интерлейкин 6 (ИЛ6), снижает экспрессию редуцированного фолатного носителя (SLC19A1), участвующего в регуляции поступления МТ в клетки-мишени. Это в свою очередь приводит к уменьшению противовоспалительного эффекта МТ [35]. При этом ингибция ИЛ6 с помощью МАТ восстанавливает эффективность МТ. Поскольку ингибиторы ФНО $\alpha$  подавляют синтез ИЛ6 [36], можно предположить, что более высокая эффективность комбинированной терапии ЭТЦ и МТ при РА связана со способностью ЭТЦ восстанавливать нарушенный метаболизм МТ и тем самым усиливать его противовоспалительное действие.

ЭТЦ обладает приемлемым профилем безопасности. Наиболее частой НР была местная реакция, носившая преимущественно обратимый характер и лишь у двух пациентов приведшая к отмене ЭТЦ.

Таким образом, анализ результатов лечения ЭТЦ в течение 6 мес свидетельствует о его высокой эффективности. К преимуществам препарата можно отнести быстрое наступление лечебного эффекта у большинства пациентов, хорошую переносимость, удобство применения. ЭТЦ в комбинации с МТ может быть рекомендован для лечения пациентов с РА умеренной и высокой активности и с недостаточной эффективностью традиционных БПВП.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244–79. Epub 2007 Oct 26. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.
- Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):308–15. DOI: 10.1016/j.coph.2010.01.005. Epub 2010 Feb 19.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept

- therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00004>.
8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901283400401>.
  9. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7).
  10. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1586–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201>.
  11. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10308>.
  12. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Long term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1223–42.
  13. Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcome than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1585–92. DOI: 10.3899/jrheum.110014. Epub 2011 May 15.
  14. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
  15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
  16. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum (Arthritis Care&Res).* 2003;49:S214–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11407>.
  17. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):663–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.004>.
  18. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–13. DOI: 10.1136/ard.2011.149765.
  19. Fries JF, Spitz PW, Kraines GG, Holman HR. Measurement of patient outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780230202>.
  20. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1444–7. DOI:10.1136/ard.2008.094524.
  21. Kavanaugh A, Keystone E, Feng JY, Hooper M. Is a 12-week trial sufficient to evaluate clinical responses to etanercept or MTX treatment in early RA? *Rheumatology.* 2010;49:1201–3. DOI:10.1093/rheumatology/keq036.
  22. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction or withdrawal of Etanercept: a randomized controlled trial in moderate rheumatoid arthritis patients achieving low disease activity with etanercept-methotrexate therapy. *Lancet.* 2013;381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
  23. Pavelka K, Szekanecz Z, Damjanov N, et al. Induction of response with etanercept-methotrexate therapy in patients with moderately active rheumatoid arthritis in Central and Eastern Europe in the PRESERVE study. *Clin Rheumatol.* 2013;32(9):1275–81. DOI: 10.1007/s10067-013-2240-4. Epub 2013 May 11.
  24. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2012;51(приложение):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(supplement):1–24.]
  25. Van Vollenhoven R, Ernestam S, Harju A, et al. Etanercept versus methotrexate: a registry-based study suggesting that combination is clinically more efficacious. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(6):R347–51. DOI 10.186/ar1005. Epub 2003 Oct 1.
  26. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1786–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21830>.
  27. Van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):182–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076166>. Epub 2007 Aug 29.
  28. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774. Epub 2011 Feb 17.
  29. Lie E, van der Heijde D, Uhling T, et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2103–10. DOI: 10.1136/ard.2011.152363. Epub 2011 Aug 28.
  30. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1511–9. DOI 10.1007/s00296-010-1784-1788. Epub 2011 Feb 16.
  31. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Safety and effectiveness of 6 months' etanercept monotherapy and combination therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: effect of concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2013;40(10):1658–68. DOI: 10.3899/jrheum.120490. Epub 2013 Aug 1.
  32. Pope JE, Haraoui B, Thorne JC, et al. The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuation versus continuing methotrexate after 6 months of etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203684. Epub 2013 Aug 26.
  33. Atzeni F, Talotta R, Benucci M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2012;12(7):703–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.021. Epub 2012 Nov 30.
  34. Jani M, Barton A, Warner RB, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2013; DOI:10.1093/rheumatology/ket260. Epub 2013 Aug 14.
  35. Hashizume M, Yoshida H, Tanaka K, et al. Interleukin-6 regulate anti-arthritis effect of methotrexate via reduction of SLC19A1 expression in a mouse arthritis model. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R96. DOI:10.1186/ar3821.
  36. Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factor in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):303–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.023119>. Epub 2004 Jul 1.