

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, С.И. Валиева¹, Т.М. Бзарова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова¹,
Т.В. Слепцова¹, Е.В. Митенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, декан ФПО педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 01.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом у 39 пациентов с тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом, рефрактерным к стандартной иммуносупрессивной терапии. Анализ эффективности тоцилизумаба показал, что через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 50% больных, а через 12 мес — у 57% пациентов. Нежелательные явления проявлялись инфекциями легкой и средней степени тяжести, а также изменениями со стороны лабораторных показателей: лейкопенией, нейтропенией.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, системный вариант, тоцилизумаб, лечение.

У 10–20% детей ювенильный артрит (ЮА) протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом [1]. Несмотря на достижения современной медицины, лечение системного варианта ювенильного артрита глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не всегда эффективно [1–3]. У 50% пациентов прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает степень инвалидизации. Большинство детей, больных системным артритом, лечатся глюкокортикоидами для перорального, внутривенного и внутрисуставно-

го введения. Однако, глюкокортикоиды не контролируют течение заболевания, не предотвращают прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации пациентов, а их длительное применение приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий, в частности низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу и гормонозависимости [1–3].

Ведущую роль в развитии событий при системном варианте ювенильного идиопатического артрита играет интерлейкин (ИЛ) 6, который является одним из центральных провоспалительных цитокинов.

E.I. Alekseeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, S.I. Valieva¹, T.M. Bzarova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova¹, T.V. Sleptsova¹,
E.V. Mitenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Tocilizumab efficacy and safety in patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis

This article contains results of the research of tocilizumab treatment efficacy and safety in 39 patients with severe systemic juvenile idiopathic arthritis, resistant to standard immunosuppressive treatment. Tocilizumab efficacy analysis has shown 50% of patients with inactive disease after 6 months of treatment, and 57% of patients with inactive disease after 12 months. Among adverse events were mild and moderate infections and such laboratory abnormalities as low leukocyte and neutrophils count.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, systemic arthritis, tocilizumab, treatment.

С гиперпродукцией ИЛ 6 связывают развитие таких внесуставных проявлений ювенильного артрита, как лихорадка и тромбоцитоз [4, 5]. ИЛ 6 стимулирует продукцию гепатоцитами острофазных белков воспаления (С-реактивного белка и амилоида А, гаптоглобина, фибриногена), а также конкурентно ингибирует синтез альбумина и трансферрина [6]. Одним из тяжелых внесуставных проявлений системного ювенильного артрита является анемия. Она развивается за счет стимуляции ИЛ 6 секреции гепатоцитами гепсидина, который уменьшает всасывание железа в кишечнике и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что является причиной развития дефицита железа для эритропоэза [7–10]. В нормальных концентрациях ИЛ 6 усиливает синтез адренокортикотропного гормона и кортизола, а также продукцию гормона роста и прокальцитонина [10, 11]. В повышенных концентрациях ИЛ 6 наоборот блокирует выработку этих гормонов, что приводит к развитию усталости, сонливости, депрессии, когнитивных расстройств и отставанию в росте у детей с ювенильным артритом [10–12]. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания.

Учитывая все вышеизложенное, ингибирование активности ИЛ 6 весьма актуально для лечения именно системного варианта ювенильного ревматоидного артрита. Для этого и был создан препарат тоцилизумаб.

Тоцилизумаб (Актелма, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6 [13]. Препарат зарегистрирован в Европе, США, Японии для лечения ревматоидного артрита, полиартрикулярного (Япония) и системного вариантов ювенильного идиопатического артрита (США, Япония). Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения у человека (СНМР) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА) принял положительное решение и рекомендовал одобрить применение тоцилизумаба для лечения активного системного ювенильного идиопатического артрита [14, 15].

Основанием регистрации препарата для лечения системного варианта ювенильного артрита были положительные результаты ряда клинических исследований эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом у детей с этим вариантом заболевания [16–23].

В исследование S. Yokota и соавт. были включены дети в возрасте от 2 до 19 лет; оно проходило в 8 медицинских центрах Японии и состояло из 3 фаз: 6-недельной открытой, 12-недельной двойной слепой, рандомизированной плацебоконтролируемой и 48-недельной открытой [19]. Во вторую слепую фазу рандомизировались пациенты с 30% улучшением по критериям АКР и значением сывороточной концентрации СРБ менее 5 мг/л после окончания первой открытой фазы. Больные, рандомизированные в первую группу, лечились тоцилизумабом, во вторую — плацебо. В третью открытую фазу включались дети, которые не выбыли из первой и второй фаз исследования. Во всех трех фазах препарат вводился внутривенно в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 недели.

Эффективность лечения оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматоло-

гов (АКР_{педи}), которые включают следующие показатели: оценку пациентом (родителем) общего состояния здоровья ребенка, оценку врачом активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональную способность по опроснику Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ. Показатели АКР_{педи} 30, 50 и 70 означают как минимум 30, 50 или 70% улучшение не менее 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем 1 одного показателя по сравнению с исходным значением [24].

Системные проявления болезни оценивались путем подсчета их общего числа, которые варьировали от 0 до 8. Они включали: лихорадку, сыпь, лимфаденопатию шейных, подмышечных и паховых лимфоузлов, спленомегалию, гепатомегалию и серозиты.

Таким образом, в исследование было включено 56 детей с системным вариантом ювенильного артрита. Все дети ранее лечились глюкокортикоидами, большинство — иммунодепрессантами, такими как метотрексат и циклоспорин. У пациентов наблюдалась средняя степень активности болезни согласно СОЭ — 44,5 (8–125,0) мм/ч, и концентрации СРБ — 43,5 (16–190) мг/л, число системных проявлений варьировало от 0 до 3, фебрильная лихорадка отмечалась у 49 (88%) из 56 детей.

Анализ эффективности тоцилизумаба в начальной открытой фазе показал, что 30, 50 и 70% улучшение было зарегистрировано у 51 (91%), 48 (86%) и 38 (68%) из 56 детей, соответственно. Через 2 нед у 48 (86%) больных значение сывороточной концентрации СРБ было менее 5 мг/л. Однако через 6 нед терапии тоцилизумабом только у 44 (79%) пациентов имело место сочетание двух критериев: АКР_{педи} 30 и показатель концентрации СРБ в сыворотке крови менее 5 мг/л. В начальной открытой фазе число детей, у которых отмечалось более одного системного проявления, уменьшилось с 49 (88%) до 33 (59%).

В завершении двойной слепой фазы 30% улучшение и снижение сывороточной концентрации СРБ было у 16 (80%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом и лишь у 4 (17%) — получавших плацебо. Улучшение по критериям АКР_{педи} 50 и 70 отмечалось у 16 (80%) и 15 (75%) из 20 детей, лечившихся тоцилизумабом, соответственно, и лишь у 4 (17%) и 3 (13%) из 23 детей группы — плацебо [19].

В завершающую открытую 48-недельную фазу было включено 50 детей, 48 (96%) из них продолжали лечиться тоцилизумабом. Через 48 нед 30, 50 и 70% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 47 (98%), 45 (94%) и 43 (90%) детей, соответственно: значение СОЭ снизилось до 3 (0–12) мм/ч, т. е. на 93,2% (100–78,6%), сывороточной концентрации СРБ — до 0,1 (0–2) мг/л, т. е. на 99,7% (100–95,1%).

Необходимо отметить, что концентрация гемоглобина в эритроцитах повысилась со 111 (74–151) до 124 (73–179) г/л, а число тромбоцитов снизилось с 418 (168–862) до 302×10⁹/л (131–556).

На протяжении всего исследования все пациенты лечились глюкокортикоидами в стабильной дозе. В дальней-

шем она была снижена на 30 и 50% у 33 (69%) и 22 (46%) из 48 больных, соответственно.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, не завершивших лечение во второй фазе и включенных в третью фазу исследования, после возобновления инфузий тоцилизумаба отмечалось улучшение состояния [19]. Анализ безопасности терапии тоцилизумабом показал, что в третьей фазе исследования отмечалось 13 серьезных нежелательных явлений, таких как бронхит, гастроэнтерит, анафилактическая реакция. Наиболее частыми нетяжелыми нежелательными явлениями были назофарингит — у 33 (59%) больных, инфекции верхних отделов респираторного тракта — у 19 (34%), гастроэнтерит — у 16 (29%) и бронхит — у 14 (25%) из 56 пациентов. Повышение концентрации АЛТ отмечалось у 16 (29%), АСТ — у 12 (21%), ЛДГ — у 10 (18%) детей. Четверем пациентам по поводу бронхита и гастроэнтерита проводилась антибактериальная терапия.

Особый интерес представляет продолжение этого исследования по оценке эффективности и безопасности длительного лечения тоцилизумабом у 67 детей с системным вариантом ЮА (29 мальчиков, 38 девочек), из них у 56 из описанного ранее клинического исследования III фазы и у 11 пациентов, лечившихся тоцилизумабом в рамках клинического исследования II фазы [17]. Медиана продолжительности лечения тоцилизумабом составила 185 нед (3,5 года), максимально — 324 нед (6 лет); 53 из 67 пациентов (79%) продолжили лечение тоцилизумабом четвертый год. Частота серьезных нежелательных явлений за весь период наблюдения составила 35,5 на 100 пациентов-лет, а серьезных инфекций — 13,6 на 100 пациентов-лет. Частыми нежелательными явлениями были назофарингит, гастроэнтерит, инфекции верхних отделов респираторного тракта. В течение 3 лет наблюдения оппортунистических инфекций, онкологических и аутоиммунных заболеваний, смертельных случаев не было. Улучшение по педиатрическим критериям АКР 30, 50, 70 и 90 было зарегистрировано у 100, 98, 93 и 64% пациентов через 96 нед ($n = 58$) и у 96, 96, 88 и 73% больных — через 168 нед ($n = 51$), соответственно. Важно отметить, что все больные, включенные в исследование, лечились глюкокортикоидами. Дозу преднизолона удалось снизить на 50% через 168 нед терапии 77% больных.

Интересным представляется тот факт, что 8 детям тоцилизумаб был отменен в связи с развитием длительной ремиссии, однако у 6 из них отмечалось обострение болезни через 7–82 нед после последней инфузии препарата, что явилось основанием для возобновления терапии [17].

Таблица 1. Характеристика больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, включенных в исследование

Показатель	Значение ($n = 39$)
Девочки/мальчики	18/21
Возраст, годы	7,5 (6; 9)
Длительность заболевания, годы	4 (2,2; 6)

Наряду с изучением эффективности и безопасности тоцилизумаба изучалось его влияние на процесс костно-хрящевой деструкции суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита [20, 22, 25]. В исследование Y. Inaba и соавт. было включено 20 детей [25]. Всем пациентам каждые 2 нед внутривенно вводился тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела. Период наблюдения составил в среднем 41 мес (11–82). Число суставов с активным артритом в процессе лечения уменьшилось с 3,3 (0–12) до 0,3 (0–4), число лейкоцитов снизилось — с 13,8 до 6,4 тыс. кл. в мм³, показатели СОЭ — с 44 до 3 мм/ч, сывороточной концентрации С-реактивного белка — с 6,7 до 0,01 мг/дл. По данным рентгенологического исследования всех крупных суставов отмечено улучшение. Оно проявлялось уменьшением частоты выявления околосуставного остеопороза (исходно — у 84%, через 41 мес — у 30% детей), утолщением мягких тканей (с 45 до 9%, соответственно), сужением суставных щелей, субхондральных кист и костных эрозий. Только у одного пациента сохранялись 4 сустава с активным артритом, и наблюдалось прогрессирование деструктивных изменений на фоне лечения тоцилизумабом.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение тоцилизумабом обеспечило торможение прогрессирования деструктивных изменений в костной и хрящевой тканях суставов у детей с системным вариантом ювенильного артрита.

Учитывая данные японских исследований, а также необходимость внедрения новых генно-инженерных препаратов для лечения системного варианта ЮИА в практику российских детских ревматологов, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения тоцилизумабом у детей с тяжелым рефрактерным системным вариантом ювенильного артрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с системным вариантом ЮИА, лечившиеся препаратом тоцилизумаб с июня 2009 по январь 2011 г. Во всех случаях применение тоцилизумаба было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

В проведенный анализ были включены результаты лечения 39 детей (18-ти девочек и 21-го мальчика) в возрасте 7,5 (6; 9) лет (Me (25; 75)) (табл. 1). Средняя длительность болезни до назначения тоцилизумаба составляла 4 (2,2; 6) года. Диагноз системного варианта ЮИА устанавливался на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1].

У всех больных проводилось стандартное клинко-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины,

креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови и клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, число системных проявлений заболевания, сывороточная концентрация СРБ определялись ежемесячно.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям улучшения АКР — АКР30, АКР50, АКР70, АКР90. Эти критерии включают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по опроснику CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считались частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита, системных проявлений заболевания, нормальных показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также при отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев.

На момент начала терапии у большинства детей суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). У всех пациентов отмечались внесуставные проявления болезни: фебрильная лихорадка — у 95% (37), кардит — у 6% (2), лимфаденопатия — у 80% (31), пятнисто-папулезные высыпания — у 30% (12), гепатомегалия — у 50% (19) больных. Число системных проявлений на одного больного составило 2,4 (1,5; 3) (см. табл. 2, рис. 1). Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 85% (33) больных наблюдались гипохромная анемия, у 65% (25) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 71% (28) детей — тромбоцитоз. Медиана показателя СОЭ превышала нормальные значения в 3 раза, а сывороточной концентрации СРБ — в 9 раз (см. табл. 2).

Таким образом, на момент начала терапии у всех пациентов с ювенильным артритом был активный суставной синдром, тяжелые системные проявления, высокие лабораторные показатели активности заболевания и нарастающая инвалидизация.

Предшествующая терапия

До начала лечения тоцилизумабом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелых системных проявлений в дебюте заболевания по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 54% (21) детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе

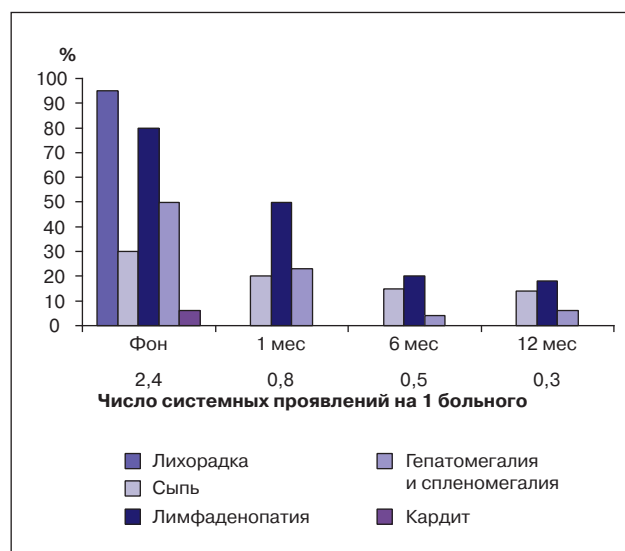
Таблица 2. Клиническая характеристика больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита на момент включения в исследование

Показатель	Значение (n = 39)
Клинический (системный) вариант ЮИА, абс.	39
Число припухших суставов	8 (2; 13)
Число суставов с активным артритом	8 (4; 14)
Число суставов с нарушением функции	9 (3; 16)
Число системных проявлений на одного больного	2,4 (1,5; 3)
СОЭ, мм/ч	30 (23; 55)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	560 (455; 655)
Гемоглобин, г/л	94 (89; 99)
СРБ, мг%	7,3 (5; 14)

Таблица 3. Характеристика фоновой терапии у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита на момент включения в исследование

Препарат	Доза	Число детей
Метотрексат, мг/м ² /нед	20 (15; 24)	39
Циклоспорин, мг/кг/сут	4 (4; 4)	29
Преднизолон, мг/сут	12,5 (8; 12)	21
НПВП	—	39

Рис. 1. Динамика системных проявлений у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом (n = 39)



от 10 до 30 мг/сут, всем детям проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг массы тела на введение; 29 (75%) — локальная терапия глюкокортикоидами кратностью от 1 до 10 раз в год, 17 (44%) — анти-ФНО-терапия, 16 (41%) — анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

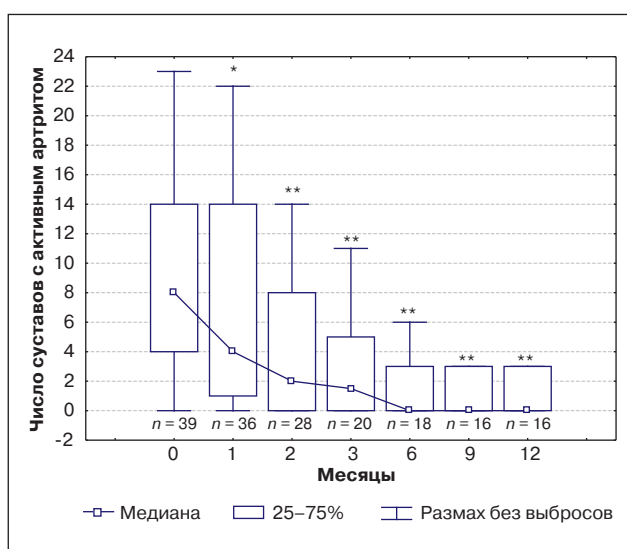
Фоновая терапия

Инфузии тоцилизумаба проводились на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3).

Схема введения тоцилизумаба

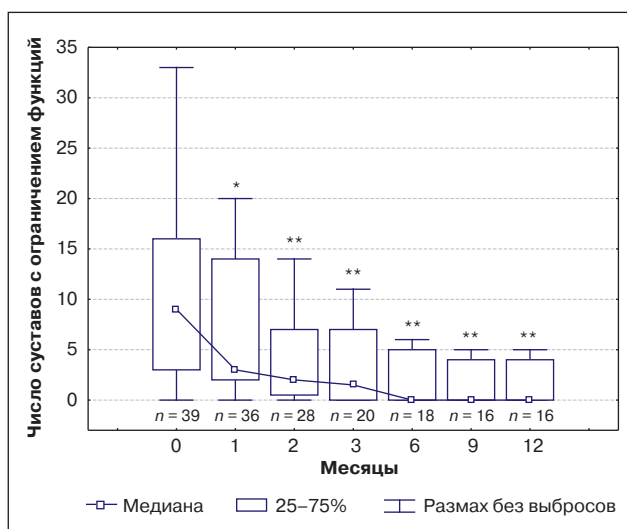
Тоцилизумаб вводился внутривенно 1 раз в 2 или 4 недели в дозе 8–10 мг/кг массы тела на инфузию: все дети в течение 1–2 мес получали препарат 1 раз в 2 нед, затем интервал увеличивали до 4 нед между введениями. Инфузии осуществлялись в течение 1 часа со скоростью 10 мл/час в течение первых 15 мин, затем скорость увеличивалась до 130 мл/час.

Рис. 2. Динамика числа суставов с активным артритом у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



Примечание. Здесь и далее: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением.

Рис. 3. Динамика числа суставов с нарушением функций у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



Анализ эффективности лечения проводился через 1 мес — у 36 детей, 2 мес — у 28, 3 мес — у 20, 6 мес — у 18, 9 мес и 12 мес — у 16 пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25;75 процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что лечение тоцилизумабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику системных проявлений, клинических и лабораторных показателей активности заболевания.

Уже через 1 мес после начала терапии отмечено статистически значимое уменьшение числа системных проявлений ЮИА (см. рис. 1). У всех больных удалось купировать такое опасное для жизни экстраартикулярное проявление, как кардит. Значительно уменьшилась частота высыпаний на коже: у 12 (30%) и 7 (20%) детей до и на фоне терапии, соответственно. Размеры печени и селезенки нормализовались у 54% (18) пациентов. Подъемы температуры прекратились у 100% больных уже после первой инфузии тоцилизумаба (рис. 2).

Через год наблюдения за 16 больными лимфаденопатия сохранялась у 3 (18%), высыпания — у 2 (12%) детей, гепато/спленомегалия — у 1 (6%) ребенка. К 12 мес наблюдения число системных проявлений на одного больного составляло 0,3 (см. рис. 1 и 2).

Анализ динамики показателей активности суставного синдрома выявил, что уже к 4-й нед лечения статистически значимо уменьшилось число суставов с активным артритом (8 (4; 14) и 4 (1; 14) до и через 4 нед лечения, соответственно; $p < 0,01$). К 12 мес этот показатель

Рис. 4. Динамика индекса функциональной недостаточности у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

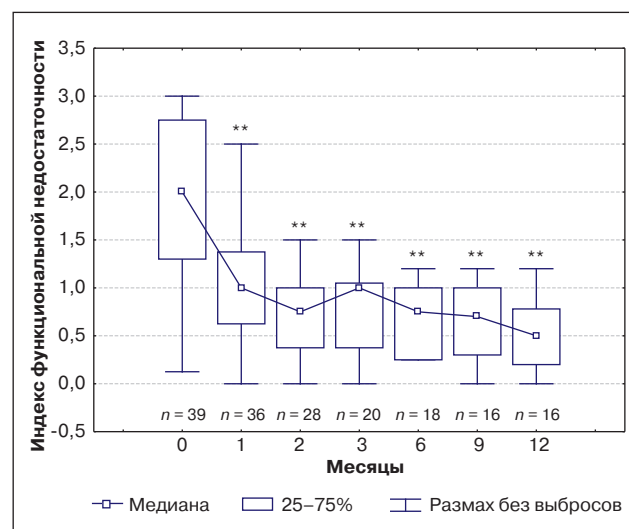


Рис. 5. Динамика уровня гемоглобина в эритроцитах у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

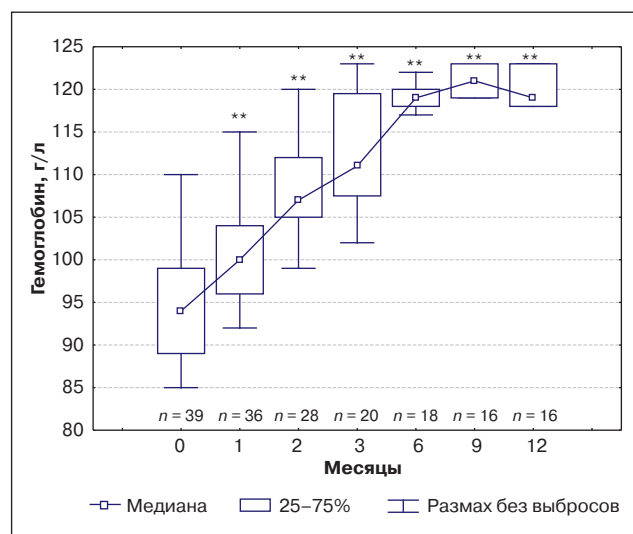


Рис. 6. Динамика числа тромбоцитов в периферической крови у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

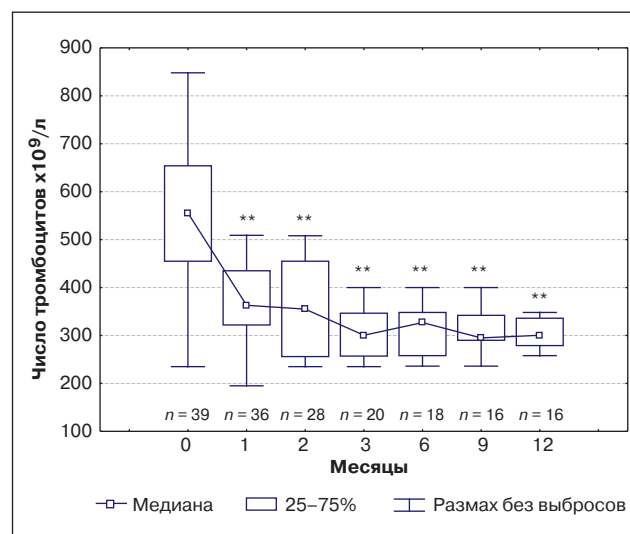


Рис. 7. Динамика показателя СОЭ у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом

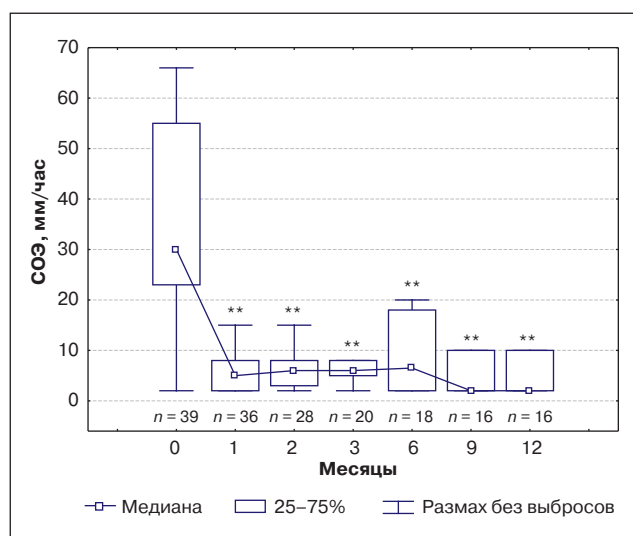
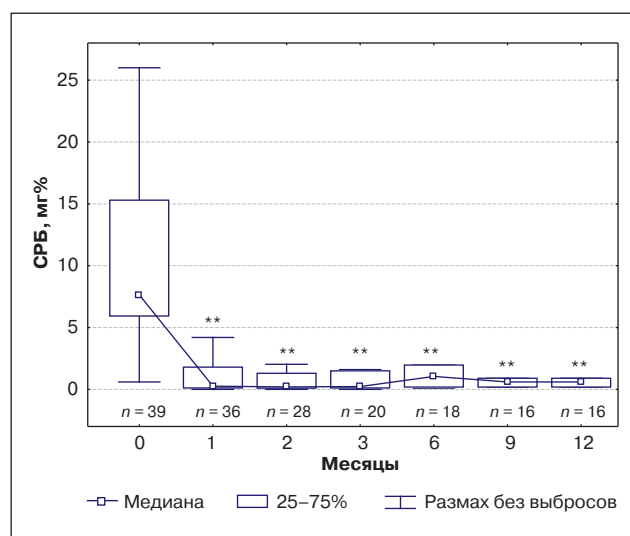


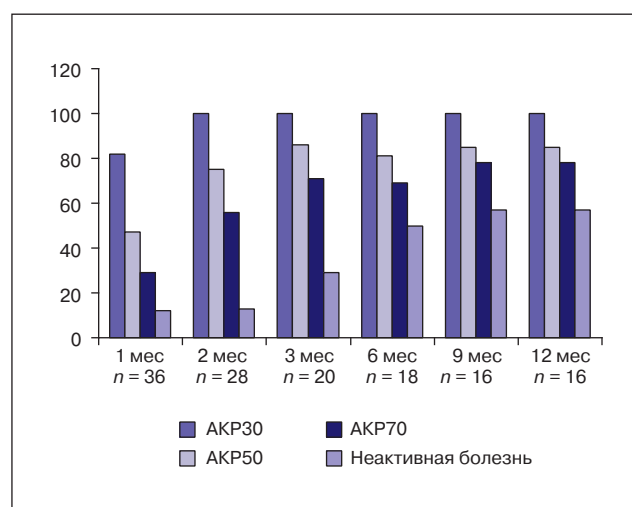
Рис. 8. Динамика показателя сывороточной концентрации СРБ у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита, лечившихся тоцилизумабом



был равен 0 ((0; 3), $p < 0,001$) (рис. 2). Та же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых статистически значимо сократилось через 4 нед (рис. 3). К 12 мес наблюдения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 9 раз ($p < 0,001$). Наряду с уменьшением числа суставов с активным артритом, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (рис. 4). Уже через 4 нед от начала лечения тоцилизумабом индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ достоверно уменьшился с 2,0 (1,3; 2,75) до 1,0 (0,6; 1,4) через 4 нед лечения, соответственно ($p < 0,001$). Терапия тоцилизумабом так-

же повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. На фоне лечения отмечено статистически значимое повышение уровня гемоглобина (рис. 5), снижение числа тромбоцитов, СОЭ, сывороточной концентрации СРБ и нормализация этих показателей ко второму месяцу терапии (рис. 6, 7, 8). Оценка эффективности терапии тоцилизумабом по критерию АКР_{педи} через месяц показала, что 30% улучшение было достигнуто у 82% больных, 50% — у 50%, а 70% — у 27% пациентов. Через 6 мес лечения у всех детей сохранялось улучшение по критерию АКР30, а у 69% — был зарегистрирован показатель АКР70. После 12 мес терапии тоцилизумабом у 85 и у 78% пациентов отмечено 50 и 70% улучшение, соответственно (рис. 9).

Рис. 9. Эффективность терапии тоцилизумабом по педиатрическим критериям АКР у больных системным вариантом ювенильного идиопатического артрита



В целом, анализ эффективности тоцилизумаба показал, что через 6 мес лечения статус неактивной болезни был зарегистрирован у 50% (у 9 из 16) больных, а через 12 мес — у 57% (8 из 14) пациентов.

Оценка безопасности лечения тоцилизумабом проводилась по зарегистрированным нежелательным явлениям, лабораторным показателям, на основании результатов физикального обследования (АД, ЧСС), данных ЭКГ. Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инфузию препарата.

В целом, лечение тоцилизумабом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими или средними по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Инфузионные реакции (т.е. возникавшие во время введения препарата и в течение 24 часов после введения) не отмечались.

Зарегистрированные нежелательные явления можно разделить на две группы: инфекционные и нарушения со стороны лабораторных показателей (табл. 4).

Таблица 4. Нежелательные явления у пациентов, лечившихся тоцилизумабом

Нежелательные явления	Пациенты, абс. (%)
Изменения лабораторных показателей	
Нейтропения	21 (53)
Тромбоцитопения	1 (3)
Повышение щелочной фосфатазы	1 (3)
Инфекционные заболевания	
Целлюлит	1 (3)
Обострение герпетической инфекции	2 (6)
Острая очаговая пневмония	1 (3)

Инфекционные нежелательные явления включали целлюлит — у 1, обострение герпетической инфекции — у 2 и острую очаговую пневмонию — у 1 ребенка. К серьезным нежелательным явлениям относились целлюлит и острая очаговая пневмония. Целлюлит развился на пятый день после первого введения тоцилизумаба. Этому ребенку также проводилось сопутствующее лечение метотрексатом в дозе 15 мг/м² поверхности тела и циклоспорином в дозе 4 мг/кг массы тела. По поводу целлюлита была назначена антибактериальная терапия, которая обеспечила полное выздоровление без осложнений. Острая очаговая пневмония была зарегистрирована после третьего введения тоцилизумаба, через 9 недель после начала терапии. Ребенок также получал метотрексат в дозе 15 мг/м² поверхности тела. По поводу пневмонии проводилась антибактериальная терапия с выздоровлением пациента без осложнений.

Обострение герпетической инфекции (2 случая) расценено как несерьезное нежелательное явление.

Среди нежелательных явлений со стороны лабораторных показателей чаще всего наблюдалась нейтропения — у 53% (21) пациентов, которая развивалась в первые дни после введения тоцилизумаба. У 13 больных абсолютное число нейтрофилов снизилось < 1000 в 1 мкл, у 2 оно составило 500 в 1 мкл.

При выявлении нейтропении проводился ежедневный контроль числа нейтрофилов, которое восстанавливалось в течение недели после инфузии. При снижении числа нейтрофилов < 1,0×10⁹/л пациентам вводился колониестимулирующий фактор (филграстим) в дозе 5 мкг/кг массы тела с положительным эффектом.

Все случаи нейтропении связывались с инфузией тоцилизумаба. Ни один из них не сопровождался инфекционным осложнением и не являлся причиной прекращения лечения.

Развитие тромбоцитопении наблюдалось у одного пациента после 11 месяцев терапии — через 2 нед после очередного введения препарата число тромбоцитов снизилось до 156×10⁹/л. Сопутствующая терапия больного включала глюкокортикоиды, циклоспорин, метотрексат, нестероидные противовоспалительные препараты. Тромбоцитопения расценена как несерьезное нежелательное явление и маловероятно была связана с лечением тоцилизумабом. Число тромбоцитов нормализовалось через неделю, снижение дозы препарата или перерыв в лечении не проводились.

У одного пациента зарегистрировано однократное повышение активности щелочной фосфатазы до 6200 МЕ/л после первого введения тоцилизумаба. Этот показатель нормализовался через 8 дней без изменения режима лечения тоцилизумабом. Сопутствующая терапия у этого больного включала метотрексат и метилпреднизолон. Нежелательное явление расценено как несерьезное, связь с тоцилизумабом — маловероятная.

В ходе наблюдения клинически значимых изменений в жизненно важных функциях (диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений), а также параметров ЭКГ не отмечено.

АКТИВНЫЙ ТЕМп жизни без РА



Каждый второй пациент достигает ремиссии к концу первого года лечения препаратом Актемра®

www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-995-PI-en.pdf

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб-рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** ревматоидный артрит средней или высокой степени активности у взрослых в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом и/или другими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез); беременность и период кормления грудью. **Побочное действие:** очень часто - инфекции верхних дыхательных путей; часто - головная боль, головокружение, сыпь, зуд, язвы ротовой полости, гастрит, повышение АД, флегмона, инфекции, вызванные *Herpes simplex 1* и *zoster*, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилактические реакции, крапивница, дивертикулит, стоматит, гипертриглицеридемия, повышение общего билирубина. **Способ применения и дозы:** внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг в течение, как минимум 1 ч, один раз в четыре недели. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®.

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хoffmann-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трунная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Ни у одного из пациентов лечение тоцилизумабом не было прекращено из-за недостаточного терапевтического ответа.

Профиль безопасности тоцилизумаба у детей в целом не отличался от профиля безопасности, который был описан ранее у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, и являлся ожидаемым для популяции пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты. Нежелательные явления проявлялись инфекциями легкой и средней степени тяжести, а также изменениями со стороны лабораторных показателей. На фоне лечения тоцилизумабом летальных исходов не было, случаев прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений не зарегистрировано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E. eds. Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. — Philadelphia: WB Saunders, 2005.
2. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Эффективность и безопасность повторных курсов лечения ритуксимабом тяжелого рефрактерного ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 8 (5): 14–25.
3. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — 368 с.
4. Veldhuis G.J., Willemse P.H.B., Sleijfer D.T. et al. Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombinant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1995; 13:2585–2593.
5. Rothwell N.J., Busbridge N.J., Lefevre R.A. et al. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1991; 69: 1465–1469.
6. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes // FEBS Lett. — 1988; 232: 347–350.
7. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // J. Clin. Invest. — 2004; 113: 1271–1276.
8. Ikebuchi K., Wong G.G., Clark S.C. et al. Interleukin-6 enhancement of interleukin-3-dependent proliferation of multipotential hemopoietic progenitors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987; 84: 9035–9039.
9. Kimura H., Ishibashi T., Uchida T. et al. Interleukin 6 is a differentiation factor for human megakaryocytes in vitro // Eur. J. Immunol. — 1990; 20: 1927–1931.
10. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // Neuroendocrinology. — 1997; 66: 54–62.
11. Heliovaara M.K., Teppo A.M., Karonen S.L. et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects // Diabetes Obes. Metab. — 2005; 7: 729–736.
12. Cutolo M., Straub R.H. Circadian rhythms in arthritis: hormonal effects on the immune/inflammatory reaction // Autoimmun. Rev. — 2008; 7: 223–228.
13. Nishimoto N., Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab // Handb. Exp. Pharmacol. — 2008; 181: 151–160.
14. European Medicines Agency. Ro Actemra (tocilizumab): summary of product characteristics [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/smops/Positive/human_smop_000219.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 [accessed 2011 May 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты годового ретроспективного наблюдательного исследования показали, что тоцилизумаб высоко эффективен у больных самым тяжелым системным вариантом ювенильного артрита, рефрактерным к лечению глюкокортикоидами, метотрексатом, циклоспорином, комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также анти-ФНО-терапии. Препарат индуцировал ремиссию суставного синдрома и экстраартикулярных проявлений и обеспечил нормализацию лабораторных показателей активности болезни без назначения преднизолона *per os*, что позволило избежать развития тяжелых, необратимых осложнений глюкокортикоидной терапии.

15. Chugai Pharmaceutical Co. Actemra, a humanized antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody obtained approval for indications of rheumatoid arthritis, polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [media release]. Available from URL: <http://www.chugai-pharm.co.jp> [accessed 2008 Sep 24].
16. Imagawa T., Ozawa R., Miyamae T. et al. Efficacy and safety in 48-week treatment of tocilizumab in children with polyarticular course JIA with polyarticular or oligoarticular onset // Ann. Rheum. Dis. — 2007; 66 (Suppl. II): 550.
17. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3):715.
18. Inaba Y., Aoki C., Ozawa R. Radiologic evaluation of large joints during tocilizumab treatment in children with systemic juvenile idiopathic arthritis [SAT0555] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 720.
19. Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // Lancet. — 2008; 371: 998–1006.
20. Yokota S., Miyamae T., Imagawa T. et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum. — 2005; 52: 818–825.
21. Aoki C., Inaba Y., Ozawa R. Effects of tocilizumab on radiological findings in polyarticular juvenile idiopathic arthritis [OP-0145] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3):118.
22. Quartier P., Mair D., Souabni L. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers [FRI0462] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 506.
23. Kaneko U., Imagawa T., Kishi T. Discrepancy between progression of joint damage and improvement of systemic inflammation in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab [SAT0548] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl.3): 719.
24. Giannini E.H., Ruperto N., Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis // Arthritis Rheum. — 1997; 40: 1202–1209.
25. Yokota S., Imagawa T., Miyamae T. Safety and efficacy of up to three years of continuous tocilizumab therapy in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [SAT0536] // Ann. Rheum. Dis. — 2009; 68 (Suppl. 3): 715.