

Р.В. Денисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.В. Слепцова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Клинический случай применения канакинумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-97

Статья поступила: 22.07.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

В статье приведен случай успешного применения препарата моноклональных антител к интерлейкину 1 (канакинумаб) при тяжелом системном варианте ювенильного идиопатического артрита. Лечение канакинумабом в короткие сроки обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, повышение качества жизни, развитие стадии неактивной болезни, позволило избежать назначения глюкокортикоидов.

Ключевые слова: системный ювенильный идиопатический артрит, канакинумаб, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 111–114)

Системный артрит — самый тяжелый вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), который протекает с широким спектром внесуставных проявлений: фебрильной лихорадкой, миоперикардитом, пневмонитом, полисерозитом [1]. Болезнь характеризуется такими лабораторными изменениями, как анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) [2]. Больше чем у 1/3 больных развивается деструктивный артрит, приводящий к функциональной недостаточности, прогрессирующей инвалидизации и снижению качества жизни пациентов [1, 2]. У 50% пациентов с сЮИА, несмотря на проводимую терапию нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами, прогрессируют деструктивные изменения в суставах, рецидивируют экстраартикулярные проявления, неуклонно нарастает

степень инвалидизации. Необходимо отметить, что 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 к синдрому Кушинга, низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности, остеопорозу, катаракте и гормонозависимости [1–3]. Длительный активный воспалительный процесс, цитокиновый шторм у 10% пациентов с сЮИА приводит к развитию такого грозного жизнеугрожающего осложнения, как синдром активации макрофагов [4].

В этой связи внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения тяжелого системного варианта ювенильного артрита является одной из важных проблем современной ревматологии. Таким

111

R.V. Denisova¹, E.I. Alexeeva^{1, 2}, T.V. Sleptsova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Case of Canakinumab Use in a Patient with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

The article presents a case of successful use of therapeutic monoclonal antibodies to interleukin 1 (canakinumab) at severe systemic juvenile idiopathic arthritis. Canakinumab treatment promptly provided reduction in clinical and laboratory disease activity indicators, increase in life quality, development of inactive disease stage and allowed avoiding prescription of glucocorticoids.

Key words: systemic juvenile idiopathic arthritis, canakinumab, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 111–114)

препаратом является канакинумаб — человеческие или полностью человеческие моноклональные антитела, блокирующие интерлейкин (IL) 1 β , играющего ведущую роль в развитии экстраартикулярных симптомов болезни [5].

Эффективность канакинумаба демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Девочка в возрасте 2,5 лет больна с апреля 2013 г. Заболела в возрасте 2 лет 2 мес. В дебюте отмечались фебрильная лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь, перикардит, лимфаденопатия, гепатомегалия, боль и ограничение движений в шейном отделе позвоночника, высокие лабораторные показатели активности (СОЭ 58 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ 64 мг/л). В стационаре по месту жительства после исключения инфекционных заболеваний, новообразований, гемобластозов был установлен диагноз юношеского артрита с системным началом. Девочке был назначен нимесулид, но, несмотря на проводимую терапию, все симптомы сохранялись, и пациентка в срочном порядке была госпитализирована в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН в августе 2013 г.

При поступлении в отделение состояние ребенка было расценено как тяжелое. Отмечались ежедневные неоднократные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, пятнисто-папулезная сыпь на теле и конечностях. Суставной синдром прогрессировал, отмечались воспалительные изменения в правом голеностопном суставе, суставах левой стопы, в шейном отделе позвоночника. Движения в суставах были ограничены и болезненны, в течение дня сохранялось вынужденное положение головы с наклоном влево. Ребенка беспокоила утренняя скованность продолжительностью до 90 мин. Обращали

на себя внимание бледность кожных покровов, «тени» под глазами. При обследовании (табл.) в клиническом анализе крови отмечались лейкоцитоз, тромбоцитоз, значительное ускорение СОЭ, гипохромная анемия. В иммунологическом анализе крови — повышение сывороточной концентрации СРБ более чем в 40 раз, иммуноглобулинов (Ig) G и M, ферритина более чем в 30 раз (см. табл.). Ребенку были исключены периодические синдромы, гемабластозы и неопластические процессы. Учитывая клиническую картину болезни, результаты проведенных исследований, диагноз ювенильного идиопатического артрита с системным началом (согласно МКБ-10: M08.2) не вызывал сомнений.

Учитывая признаки агрессивного течения заболевания (лихорадка, сыпь, высокая иммунологическая активность), по всем мировым протоколам были показания к назначению глюкокортикоидов для перорального приема в дозе 1–2 мг/кг в сут. Однако, учитывая возраст ребенка, высокий риск развития у девочки низкорослости и других тяжелых осложнений от терапии глюкокортикоидами, таких как остеопороз, ожирение, задержка полового развития, психоз, гормонозависимость и гормонорезистентность, было принято решение отказаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию генно-инженерным биологическим препаратом рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к рецептору IL 6 тоцилизумабом, согласно протоколу лечения сЮИА [6].

Пациентке препарат вводился внутривенно в дозе 12 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед. Анализ темпов развития терапевтического эффекта тоцилизумаба показал, что уже после первого введения препарата купирова-

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности системного ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии у больной Ф., 2,5 лет

Показатели	Длительность терапии тоцилизумабом		Длительность терапии канакинумабом			
	фон	2 нед	фон	1 день	2 нед	4 нед
Температура тела (°C)	39,4	37,5	38,8	36,6	36,6	36,6
Сыпь	+	+	+	нет	нет	нет
Длительность утренней скованности (мин)	90	20	60	нет	нет	нет
Число суставов с активным артритом	3	3	3	3	3	0
Индекс функциональной недостаточности по опроснику CHAQ, баллы	1,5	1,25	1,5	-	0,75	0,5
СОЭ (мм/ч)	79	15	54	48	15	2
Гемоглобин (г/л)	82	96	92	96	111	121
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,78	4,35	4,2	4,3	5,02	5,2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	894	414	780	690	420	330
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	53	15,9	21,4	16,5	13,4	12,7
СРБ (мг/л), норма до 5	238	30	139	100	1,8	< 1,0
IgG (г/л), норма 4,53–9,16	9,47	8,7	9,3	-	-	8,5
Ферритин (нг/мл), норма 10–60	2206	128	390	211	55	45
Процент улучшения по критериям АКР _{педи}	-	30%	-	30%	70%	90% Неактивная болезнь

лась фебрильная лихорадка, уменьшились лабораторные показатели активности болезни, девочка стала более активной, но сохранялись пятнисто-папулезная сыпь, субфебрилитет и воспалительные изменения в суставах.

Во время второго введения тоцилизумаба развилась инфузионная реакция (кашель, гипертермия, озноб, цианоз). Инфузия препарата была прекращена. Состояние купировалось после введения антигистаминного препарата, нестероидного противовоспалительного средства и внутривенной инфузии метилпреднизолона.

В связи с развитием аллергической реакции, высоким риском развития анафилактического шока было принято решение не возобновлять терапию тоцилизумабом.

На фоне отмены тоцилизумаба у девочки вновь рецидивировала фебрильная лихорадка до 3 раз в сут, увеличилась интенсивность высыпаний (рис. 1 А, Б), повысились лабораторные показатели активности болезни, усилился болевой синдром.

Несмотря на высокую активность болезни, мы вновь решили воздержаться от назначения глюкокортикоидов, учитывая вышеперечисленные серьезные нежелательные эффекты их терапии.

В последнее время было доказано, что ведущую роль в патогенезе сЮИА играют 2 цитокина: IL 6 и IL 1. Доказана эффективность и безопасность анти-IL1-терапии в лечении сЮИА [7–12]. В 2013 г. в Российской Федерации с возраста 2 лет по показаниям сЮИА зарегистрирован препарат канакинумаб. Основанием для регистрации препарата послужили международные мультицентровые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования [12].

В первом исследовании проводилась оценка эффективности однократной инъекции препарата по сравнению с плацебо. В исследование были включены 84 пациента с активным течением сЮИА (лихорадкой, артритом, повышением СРБ) в возрасте от 2 до 19 лет. Средняя продолжительность болезни составила около 2 лет; 58% пациентов ранее лечились биологическими агентами, 37% — анакинрой; 67% детей продолжали получать метотрексат в качестве сопутствующей терапии, 72% — глюкокортикоиды в дозе не более 1 г/кг в сут. В группу пациентов, лечившихся канакинумабом, были включены 43 ребенка, в группу плацебо — 41. Через 15 дней после первой инъекции препарата/плацебо отсутствие лихорадки и 30% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР) было зарегистрировано у 84% пациентов, лечившихся канакинумабом, и лишь у 10% из группы, лечившихся плацебо; отсутствие лихорадки и 90% улучшение по критериям АКР — у 42 и 0%, стадия неактивной болезни — у 33 и 0%, соответственно ($p < 0,001$). Через 29 дней сохранялась такая же разница между группами. Пациенты данного исследования были включены во второе исследование по изучению эффективности и безопасности канакинумаба.

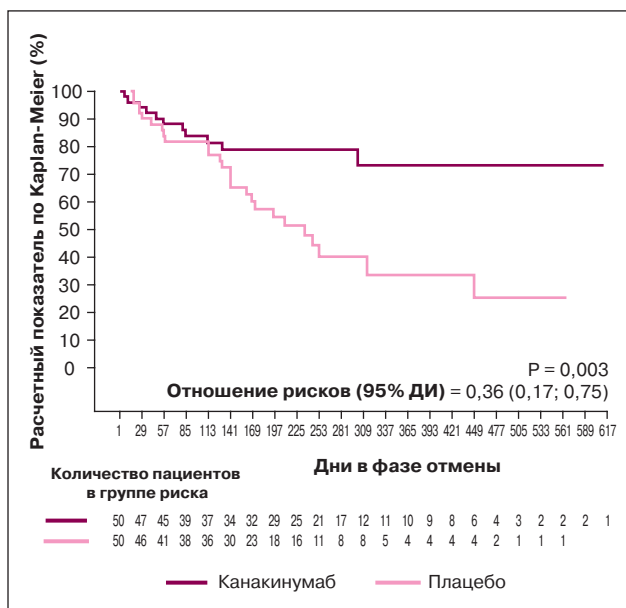
Второе исследование, по дизайну разделенное на 2 части, включало 177 детей с активным сЮИА. Первая часть представляла собой открытое проспективное исследование со снижением дозы глюкокортикоидов.

Рис. 1. А. Пятнисто-папулезная сыпь на спине.

Б. Пятнисто-папулезная сыпь на груди, животе, бедрах



Рис. 2. Частота обострений после отмены терапии в группах, лечившихся плацебо и канакинумабом

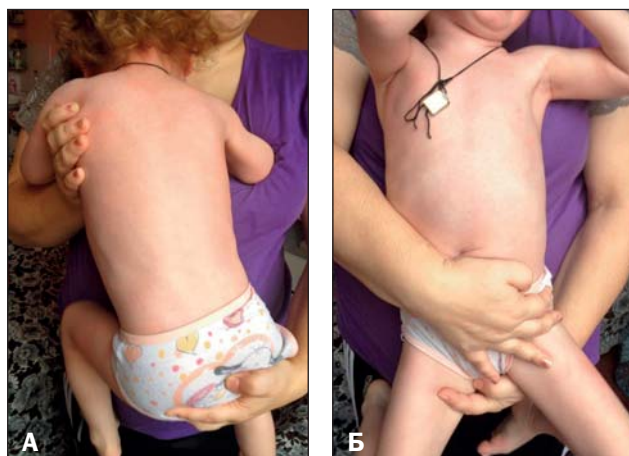


Все 128 пациентов, получавших глюкокортикоиды, лечились канакинумабом в течение 12–32 нед. При отсутствии лихорадки и при 50% и более улучшении по критериям АКР разрешалось снижать дозу глюкокортикоидов. У 57 (45%) пациентов удалось снизить среднюю дозу преднизолона с 0,34 до 0,05 мг/кг в сут, а 42 (33%) больным полностью отменить глюкокортикоиды.

Вторая часть исследования по дизайну была двойной слепой плацебоконтролируемой с отменой терапии и регистрацией длительности периода между последней инъекцией препарата/плацебо и обострением. Всем пациентам, у которых регистрировалось обострение болезни, возобновлялась терапия канакинумабом. В группе пациентов, лечившихся плацебо, частота обострений была достоверно выше ($p = 0,003$) по сравнению с группой, лечившихся канакинумабом (рис. 2).

Профиль безопасности канакинумаба был сопоставим с плацебо. В первом исследовании было зарегистрировано по 2 случая серьезных нежелательных

Рис. 3. А. Отсутствие сыпи на спине.
Б. Отсутствие сыпи на груди, животе, бедрах



явлений, по 1 случаю синдрома активации макрофагов в обеих группах, 2 инфекционных случая в группе, лечившихся канакинумабом, и 1 случай — в группе плацебо. Во втором исследовании с отменой терапии число нежелательных явлений в группе, лечившихся канакинумабом, составило 2,34, в группе плацебо — 2,54 на 100 пациенто-дней.

Таким образом, результаты исследований канакинумаба продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата у детей с сЮИА, что позволило инициировать лечение канакинумабом нашей пациентке в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН.

Препарат вводился внутривенно подкожно в дозе 4 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед.

Анализ темпов развития терапевтического эффекта канакинумаба показал, что уже на следующий день

после первого введения купировалась лихорадка, сыпь (рис. 3 А, Б), девочка стала более активной, удалось отменить нестероидные противовоспалительные препараты; через 2 нед нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.); к 4-й нед наблюдения полностью купировались воспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений. Ко второму введению препарата, через 4 нед терапии, у пациентки был зарегистрирован статус неактивной болезни.

На фоне терапии канакинумабом в течение 1 мес терапии не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Таким образом, анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое быстро прогрессирующее течение системного варианта ювенильного артрита, характеризующегося фебрильной лихорадкой, сыпью, артритом, высокими лабораторными показателями активности, непереносимостью тоцилизумаба. Назначение человеческих моноклональных антител к IL 1 обеспечило снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, развитие стадии неактивной болезни, позволило избежать назначения глюкокортикоидов.

Необходимо отметить отсутствие серьезных нежелательных явлений на введение канакинумаба. Полученные результаты свидетельствуют том, что выбор препарата был правильным, и еще раз подтверждают высокую эффективность канакинумаба для лечения системного варианта ювенильного артрита.

В дальнейшем планируется продолжение исследования, финальным продуктом которого станет создание научно обоснованного алгоритма назначения биологических агентов у детей с тяжелыми хроническими инвалидирующими заболеваниями [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy J.T., Petty R.E. eds. Textbook of pediatric rheumatology, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders. 2011.
2. Prakken B., Albani S., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2011; 377: 2138–49.
3. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Петеркова В.А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (5): 13–18.
4. Kelly A., Ramanan A.V. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19: 477–81.
5. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Punaro M., Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005; 201: 1479–86.
6. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 37–56.
7. Gattorno M., Pelagatti M.A., Meini A., Obici L., Barcellona R., Federici S. et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1516–20.
8. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., Tassi S., Brisca G., Carta S.

- et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1505–15.
9. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R., Pillet P., Messiaen C., Bardin C. et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis. 2011; 70: 747–54.
10. Nigrovic P.A., Mannion M., Prince F.H., Zeff A., Rabinovich C.E., van Rossum M.A. et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum. 2011; 63: 545–55.
11. Nicolino R., Pierre Q., Nico W. et al. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Evaluating Dosing and Preliminary Safety and Efficacy of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With Active Systemic Features. Arthritis & Rheumatism. 2012; 64 (2): 557–567.
12. Nicolino R., Hermine I., Brunner et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med. 2012; 367: 2396–406.
13. Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (4): 15–24.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.