

Н.В. ЧИЧАСОВА, д.м.н., профессор, ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН

МЕСТО ЭТАНЕРЦЕПТА

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ВАРИАНТОМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Статья посвящена возможностям применения препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа этанерцепта у пациентов с тяжелой формой ревматоидного артрита. Автор рассматривает различные аспекты терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в частности, вопросы эффективности и безопасности, возможность применения в режиме монотерапии, антидеструктивное действие препарата и др.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, этанерцепт

По современным стандартам целью фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) является достижение ремиссии. Несмотря на то, что рациональное применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) позволило улучшить прогноз при РА и отсрочить развитие инвалидности, более чем у половины больных не удается достигнуть надежного контроля болезни и остановить ее прогрессирование [1]. Внедрение в практику лечения РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) открыло новые возможности в контроле течения этого тяжелого заболевания. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 8 ГИБП, из них 5 ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Естественно, перед клиницистом стоит нелегкая задача выбора препарата.

Вопросы, связанные с выбором препарата, касаются как непосредственно эффективности и безопасности данного лекарственного средства (ЛС), так и оценки его эффективности в сравнении с другими ЛС, используемыми в лечении РА. Кроме того, возникает вопрос о месте того или иного препарата в стратегическом планировании лечения больного РА. Специалисту необходимо ответить на целый ряд вопросов: одинакова ли эффективность данного ГИБП при разной длительности РА? Возможно ли применение препарата в режиме монотерапии? Возможно ли длительное лечение ГИБП без т. н. «ускользания эффекта»? Каково антидеструктивное дей-

ствие препарата? Имеет ли он преимущества перед другими ингибиторами ФНО-α как в эффективности, так и в безопасности?

Этанерцепт – ингибитор ФНО-α, который в отличие от других препаратов этого класса, являющихся моноклональными антителами к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэгол), представляет собой рецептор к этому цитокину (рис. 1). Фармакокинетика препарата изучена хорошо, что позволило определить оптимальную дозу и режим введения препарата: введение ЭТЦ в дозе 25 мг 2 раза в нед. или 50 мг 1 раз в нед. позволяет достичь равновесной концентрации препарата, которая сохраняется в течение всего периода лечения (рис. 2) [2]. Это определяет практически отсутствие необходимости эскалации дозы ЭТЦ, тогда как при использовании моноклональных антител необходимость увеличения дозы была отмечена чаще (до 53,2% среди больных, получавших инфликсимаб) [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТЦ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ РА

При сравнении результатов двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных у больных с развернутым РА при средней длительности заболевания 6 лет (исследование ТЕМРО) [4] и у больных с ранним РА при длительности заболевания от 3 мес. до 2 лет (исследование СОМЕТ) [5], можно констатировать, что эффективность ЭТЦ не уменьшается при увеличении длительности РА (рис. 3). Частота развития эффекта по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 [6] практически одинакова через 1 год лечения при

Рисунок 1. Энбрел (этанерцепт) – человеческий растворимый рецептор к ФНО

Этанерцепт – первый в мире биологический препарат, зарегистрированный для терапии ревматических заболеваний:

1998 г. в США регистрация этанерцепта для терапии РА

1999 г. ювенильный идиопатический артрит

2002 г. псориатический артрит

2003 г. анкилозирующий спондилоартрит

2004 г. псориаз

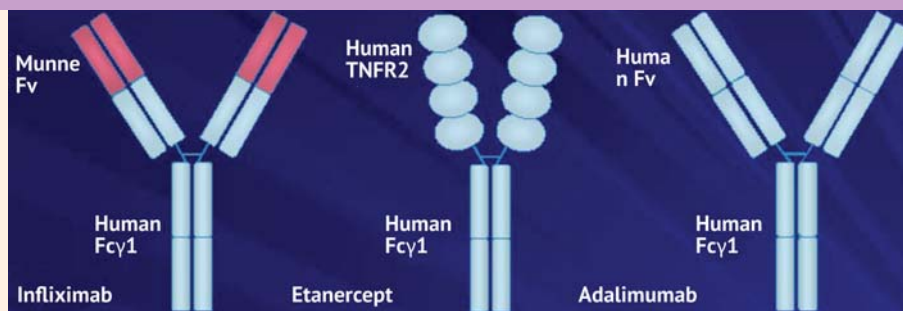
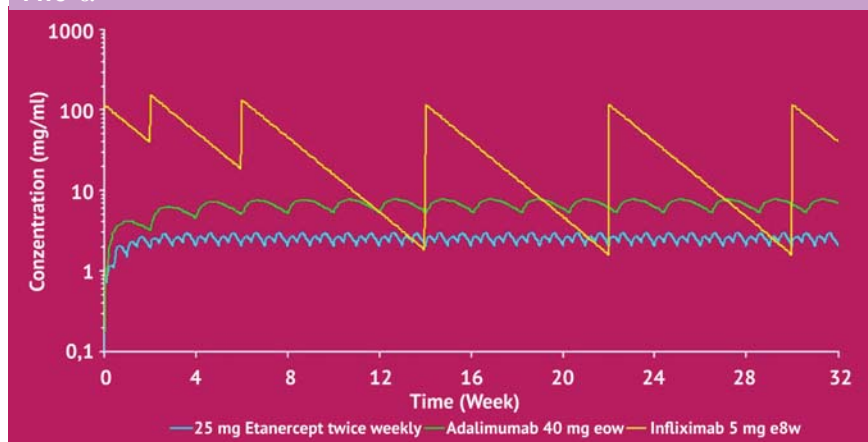


Рисунок 2. Концентрация в сыворотке крови различных ингибиторов ФНО- α



использовании комбинации ЭТЦ и метотрексатом (МТ) и достоверно выше, чем при монотерапии МТ. Данные исследования TEMPO свидетельствуют, что через 1 и 2 года терапии использование ЭТЦ без метотрексата не имеет достоверных преимуществ перед монотерапией МТ.

Интересны данные 2-й фазы исследования COMET (рис. 4). Каждая группа больных, завершивших 1-й год исследования, была разделена еще на 2 группы. 1-я группа изначально получала комбинацию ЭТЦ и МТ и продолжала ее получать; 2-я группа больных вместо комбинации ЭТЦ и МТ стала получать монотерапию МТ; 3-я группа была переведена с монотерапии МТ на комбинацию его с ЭТЦ; 4-я группа, получавшая в течение 1 года монотерапию МТ, в дальнейшем продолжала ее получать. Это позволяет оценить, возможно ли достижение большего эффекта при задержке с назначением ЭТЦ, а также удастся ли сохранить достигнутое улучшение при отмене ЭТЦ и продолжении приема только МТ. Как видно из рисунка 5, добавление ЭТЦ

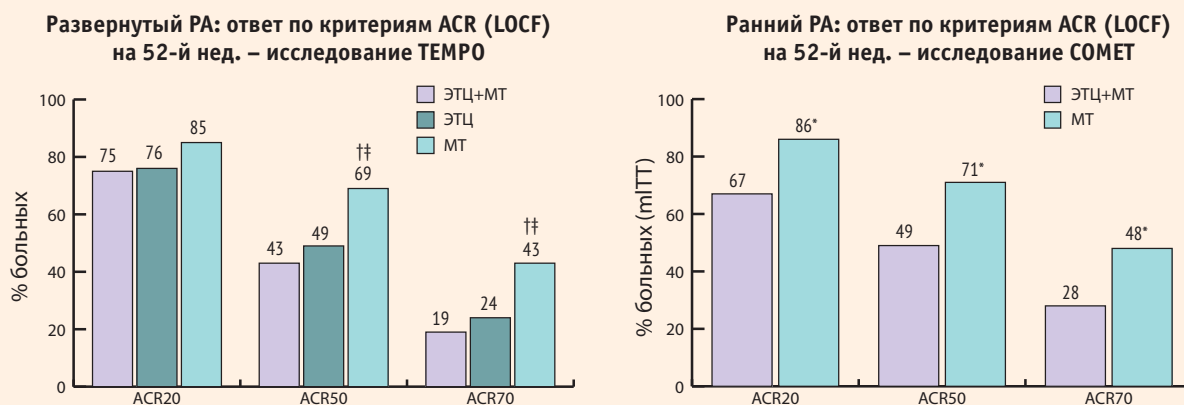
к монотерапии МТ позволяет в течение 2-го года лечения добиться равной частоты достижения ремиссии по DAS28 в сравнении с группой больных, оба года получавших ЭТЦ+МТ (58 и 57% соответственно), и достоверного отличия от частоты достижения ремиссии при использовании монотерапии МТ ($p = 0,003-0,002$ соответственно). Однако число пациентов с отсутствием рентгенологического прогрессирования было достоверно больше в группе больных, оба года получавших комбинацию ЭТЦ и МТ, чем во 2-4 группах: 90% против 75, 75 и 68% соответственно ($p < 0,01$ во всех случаях). Присоединение ЭТЦ к МТ приводило к

снижению темпов рентгенологического прогрессирования, но средний счет Шарпа [7] через 2 года все же достоверно был выше по сравнению с группой больных, изначально получавших ЭТЦ+МТ (рис. 6).

Оценка результатов 4-летнего наблюдения больных в открытой фазе исследования TEMPO также показала, что при переводе больных с монотерапии МТ на комбинированный прием МТ+ЭТЦ препаратов частота достижения ремиссии увеличилась с 23,6 до 41,8% ($p < 0,01$), при переводе с монотерапии ЭТЦ на комбинацию его с МТ – с 26,7 до 36,8% ($p > 0,05$), а в группе пациентов, продолжавших получать комбинацию ЭТЦ и МТ, частота достижения ремиссии увеличилась с 37,6 до 50% ($p < 0,01$) [8].

Относительно недавно были представлены данные по долгосрочному применению ЭТЦ у больных РА – до 10 лет [9]. Полученные результаты свидетельствуют об устойчивости эффекта ЭТЦ в течение 10 лет как при раннем, так и при развернутом РА (рис. 7).

Рисунок 3. Эффективность комбинированной терапии этанерцептом и метатрексатом на разных стадиях РА (исследования TEMPO и COMET)



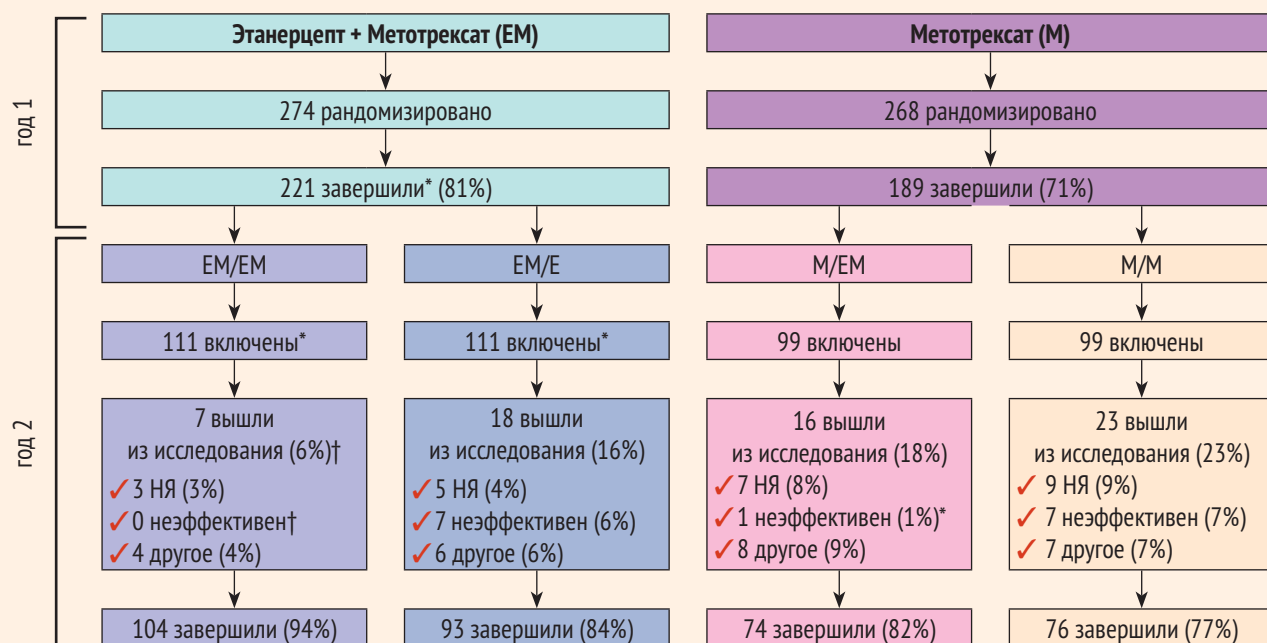
* $p < 0,05$, ЭТЦ в сравнении с МТ

† $p < 0,05$, комбинированная терапия в сравнении с МТ

‡ $p < 0,05$, комбинированная терапия в сравнении с ЭТЦ

* $p < 0,001$; LOCF

Рисунок 4. Дизайн исследования и распределение пациентов



*1 пациент покинул исследование в конце 1-го года, но получил одну дозу препарата во 2-м году; †p < 0,01

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТЦ И ДРУГИХ ИНГИБИТОРОВ ФНО-α

Сравнение эффективности различных ингибиторов ФНО-α затруднительно ввиду отсутствия РКИ. Прямое сравнение клинической эффективности ингибиторов ФНО-α можно сделать на основании национальных регистров. Так, в датском регистре DANBIO [10] среди 2 326 больных первым ингибитором ФНО-α адалимумаб (АДА) был у 675 (29%), ЭТЦ – у 517 (22%) и инфликсимаб (ИНФ) – у 1 134 (49%). Средняя длительность лечения составила 20, 21 и 16 мес.; общее число пациенто-лет составило 1 349, 1 161 и 2 286 соответственно. Негативно влияли на возможность 70%-ного улучшения по критериям ACR старший возраст, большая функциональная недостаточность и применение глюкокортикоидов. Прямое сравнение 3 препаратов показало преимущество ЭТЦ и АДА перед ИНФ (соотношение шансов 1,78 и 2,05 соответственно) в достижении 50 и 70% улучшения (ACR критерии), хорошего и умеренного эффекта по критериям EULAR [11] и в достижении ремиссии по индексам DAS и CDAI. Результаты одного из метаанализов [12] показали, что три ингибитора ФНО-α были одинаково эффективны при РА, результаты другого продемонстрировали преимущества ЭТЦ по сравнению с ИНФ [13] или АДА [14]. Следует отметить, что применение АДА и особенно ИНФ требуют эскалации дозы за 18 мес. лечения в 9,6 и 35% случаев соответственно, а ЭТЦ только в 2,5% [15].

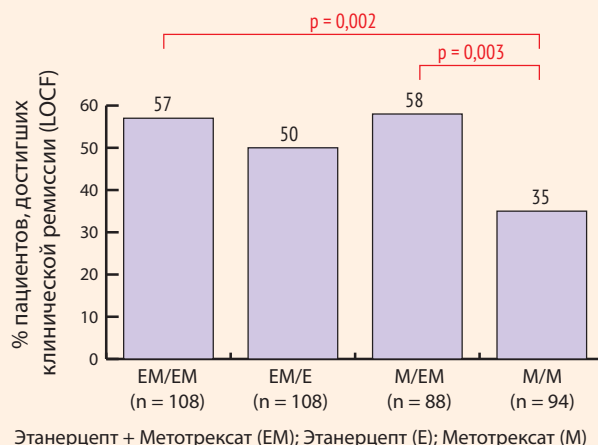
Все 3 ингибитора ФНО-α достоверно лучше, чем МТ, подавляют рентгенологическое прогрессирование, что отражено на рисунке 8 (по данным РКИ) – и при раннем [5, 14, 16], и при развернутом РА [4, 17, 18]. При оценке процента больных без рентгенологического прогрессирования в РКИ

различных ГИБП можно заключить, что при применении ЭТЦ, АДА и тоцилизумаба (в сравнении с группой плацебо-контроля) отсутствие прогрессирования отмечается чаще, чем при применении других ГИБП (табл. 1) [19–23].

БЕЗОПАСНОСТЬ ЭТЦ

Инфекционные осложнения неизбежны при лечении любым ГИБП, тем более что все они в подавляющем большинстве случаев применяются в комбинации с метотрексатом. Предполагалось, что применение ингибиторов ФНО будет сопряжено с повышением риска развития инфекционных осложнений. Основанием для такого предположения явля-

Рисунок 5. Ремиссия по DAS28 (DAS28 <2,6) на 104-й нед. (LOCF) – исследование COMET



лись биологические эффекты, вызываемые ФНО- α . В то же время, по данным РКИ, частота инфекционных нежелательных явлений (НЯ) при лечении ГИБП с другими механизмами действия также была высокой (табл. 2): тоцилизумаб – около 30%, ритуксимаб – более 90% при первом применении, абатасепт – более 50%, что, однако, не отличалось от групп больных, получавших плацебо и метотрексат [24]. Частота развития серьезных инфекций по данным, приведенным в таблице 3, была низкой и варьировала от 2 до 5,7%, преимущественно регистрировались пневмонии, требующие госпитализации. При этом не только по данным РКИ, но и по данным открытой клинической практики, различий в частоте развития серьезной пневмонии между группами больных, получающих ингибиторы ФНО или только БПВП, не отмечено. Так, по данным Британского регистра, частота тяжелых пневмоний при использовании анти-ФНО составляла 21,0/100 пациенто-лет, а при использовании только БПВП – 24,6/100 пациенто-лет, наименьшая частота тяжелых пневмоний была отмечена при назначении ЭТЦ (16,4/100 пациенто-лет) по сравнению с ИНФ (25,1/100 пациенто-лет) и АДА (24,9/100 пациенто-лет).

При проведении метаанализа исследований у больных ранним РА, которым ингибиторы ФНО назначались без пред-

Рисунок 6. Рентгенологическое прогрессирование в течение 2 лет – исследование COMET

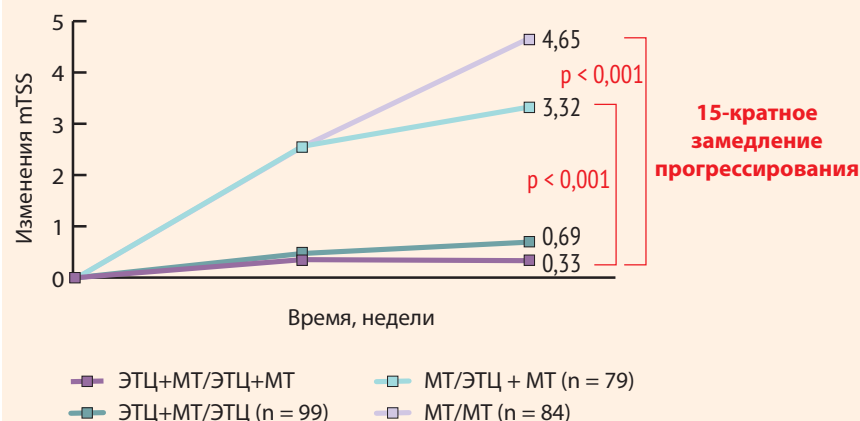
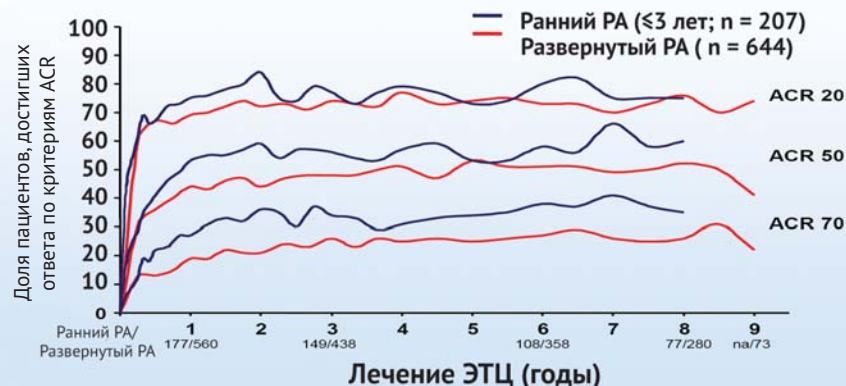
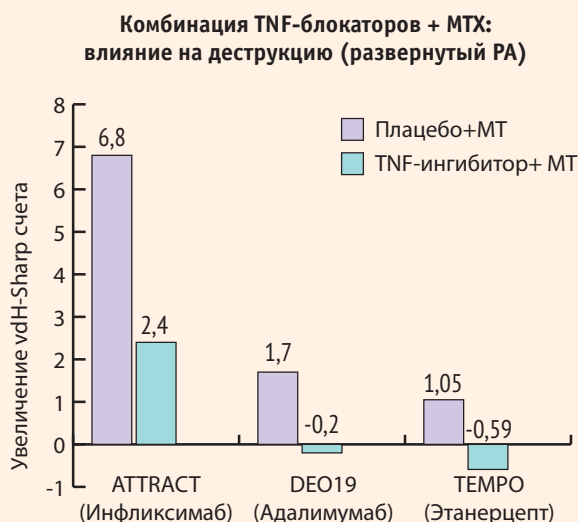
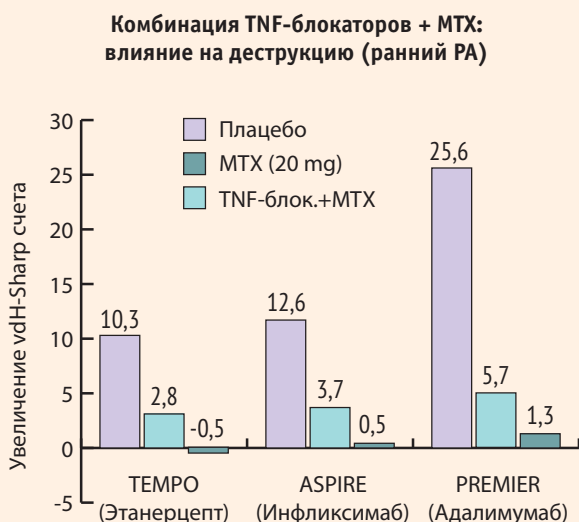


Рисунок 7. Долгосрочная эффективность терапии этанерцептом: устойчивый эффект по критериям ACR



Reference: 1. Weinblatt ME et al. Poster presented at: 70th Annual Meeting of the American College of Rheumatology, Washington, DC, November 10-15, 2006. Abstract 510

Рисунок 8. Эффективность комбинированной терапии ингибиторами ФНО- α и метотрексатом: влияние на деструкцию



TEMPO: Klareskog et al. Lancet, 2004. ASPIRE: St. Clair et al. Arthritis Rheum, 2004. PREMIER: Breedveld et al. Arthritis Rheum, 2006.

шествующей терапии синтетическими БПВП (включая МТ) [24], было показано, что относительный риск (ОР) возникновения серьезных инфекций при использовании анти-ФНО препаратов по сравнению с метотрексатом составил 1,28 (95% доверительный интервал 0,82–2,00). Минимальный риск был отмечен для ЭТЦ (ОР = 0,6; 95% доверительный интервал 0,20–1,87), а максимальный – для ИНФ (ОР = 2,68; 95% доверительный интервал 1,12–6,39).

Наибольшие опасения вызывает возможность развития туберкулезной инфекции при использовании ГИБП. Уже в первых РКИ ингибиторов ФНО были выявлены случаи туберкулеза (ТБ), хотя и у единичных больных: у 14 – при использовании инфликсимаба, у 13 больных, получавших адалимумаб, и ни одного случая на этом этапе (из 3 280 больных) при применении этанерцепта [25]. Однако с учетом того, что ФНО- α играет ключевую роль в образовании гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток и в ее сохранении, можно предположить, что подавление этого цитокина может привести к активации латентного туберкулеза или облегчить возникновение заболевания. По данным метаанализа [24], применение ГИБП увеличивает риск реактивации ТБ в 4,68 раза (95% ДИ 1,18–18,60).

Таблица 1. Процент больных без прогрессирования по данным РКИ ГИБП

Исследование	Плацебо + МТ	ГИБП + МТ
COMET (ЭТЦ) [4]	54%	75%
PREMIER (АДА) [15]	37%	61%
ARMADA (АДА) [21]	46%	62%
DE019 (АДА) [18]		58%
ASPIRE (ИНФ) [17]	48%	61%
REFLEX (Ритуксимаб) [20]	55%	2 × 500 мг 59% 2 × 1000 мг 67%
LITHE (Тоцилизумаб) [19]	1-й год 62% 2-й год 82%	83% 92%
AIM (Абатацепт) [22]	1-й год 2-й год 3-й год	46% 68% 75,8%

Среди ингибиторов ФНО наибольшая частота случаев ТБ – как по данным РКИ (табл. 4), так и по данным национальных регистров (табл. 5) – зарегистрирована при лечении инфликсимабом [26–29]. При длительном использовании адалимумаба в реальной клинической практике (до 7 лет – 5 720 пациенто-лет) (данные регистра DREAM (Нидерланды)

Таблица 2. Инфекционные осложнения при лечении ГИБП

	ГИБП + БПВП		Плацебо + БПВП		Р	
Инфликсимаб						
Все инфекционные осложнения (Клинические исследования (3 263 больных РА))	36%		25%		НД	
Тяжелые инфекции в плацебо-контролируемых исследованиях (924 больных РА)	5,3%		3,4%		НД	
Адалимумаб						
	40 мг/нед	20 мг/нед				
Все инфекции	27%	33,1%	21%		НД	
Этанерцепт						
Все инфекции	52,2%		45,6%			
Серьезные инфекции	2%		3%		НД	
Тоцилизумаб						
	4 мг/кг n = 212	8 мг/кг n = 206	n = 204			
Любая инфекция	31%	32%	27%			
Тяжелые инфекции	1%	3%	1%			
Ритуксимаб						
	Контрольная группа n = 819	1-й курс n = 1 039	2-й курс n = 570	3-й курс n = 191	4-й курс n = 497	Все пациенты n = 3 095
Любая инфекция		91,8%	60,9%	37,2%	86,2%	
Серьезные инфекции		5,7%	3,3%	3,7%	3,6%	
Число пациенто-лет	832					7 198
Число инфекций/ 100 пациенто-лет (95% CI)	103,7 (97–110/9)					97,4 (95,14–99,7)
Число серьезных инфекций/ 100 пациенто-лет (95% CI)	4,33 (3,1–6)					4,25 (3,8–4,75)
Абатасепт						
Все инфекции	51,6% / 35,7%		54,9% / 39,3%			
Серьезные инфекции	2% / 0		2% / 0			

Таблица 3. Серьезные инфекции при использовании ингибиторов ФНО- α

Исследование	Число больных с серьезными инфекциями	Примечание
АДА при раннем РА АДА+МТ МТ	3/75 2/73	Опportunистических инфекций, случаев смерти от инфекции нет
ASPIRE [17] ИНФ+МТ МТ	40/749 6/291	Туберкулез (n = 4) Сепсис (n = 3) в группе ИНФ
COMET [6] ЭТЦ+МТ МТ	5/274 8/268	Опportunистических инфекций нет. Herpes zoster (n = 1) в группе МТ
ERAS [24] ЭТЦ+МТ МТ	12/415 6/217	Опportunистических инфекций, случаев смерти от инфекции нет
PREMIER [15] АДА+МТ МТ	12/542 7/257	Туберкулез плевры (n = 1) в группе АДА. Смерть от инфекции (n = 1) в группе МТ
SWEETOT [25] ИНФ+МТ МТ+СС+Пл	1/128 1/130	Опportunистических инфекций, случаев смерти от инфекции нет

и продленных открытых исследований DEO 19, DEO 05, DEO 37, STAR) было зарегистрировано только 2 случая заболевания ТБ [30]. В ряде стран наименьшая частота случаев ТБ отмечена при лечении этанерцептом [29].

В соответствии с современными рекомендациями перед назначением любого ГИБП необходимо проведение скрининга для выявления латентного ТБ с проведением превентивного лечения при положительных результатах скрининга, что позволяет существенно снизить развитие активных форм ТБ [31–33].

В последнее время активно анализируется частота развития новообразований на фоне терапии ГИБП. По данным метаанализа 9 клинических исследований применения ИНФ или АДА [34], показано увеличение риска малигнизации при лечении этими ингибиторами ФНО по сравнению с группами больных, получавших плацебо. Развитие злокачественных опухолей было отмечено у 0,9% больных, получивших по крайней мере одну дозу ингибитора ФНО- α , и у 0,2% больных группы плацебо; таким образом, при лечении этими ингибиторами ФНО- α риск увеличился в 3 раза (OR = 3,3; 95% ДИ 1,2–9,1) [34]. Риск в основном повышался у больных, получавших препараты в более высоких дозах, чем предусмотрено инструкцией; при применении их в более низких дозах увеличения риска разви-

тия злокачественных опухолей не выявлено [35]. В ряде эпидемиологических исследований зарегистрировано отсутствие риска увеличения малигнизации в целом или частоты развития солидных раков при лечении ингибиторами ФНО в сравнении с больными, не получающими анти-ФНО терапию или получающими МТ [36–38]. По данным 10-летнего опыта применения этанерцепта, отмечено 8 случаев развития рака (0,11%; в контрольной группе 0,11%); 3 случая рака груди и 1 случай рака простаты, по 1 случаю хронической лимфоцитарной лейкемии, плоскоклеточного рака языка, базальноклеточной карциномы, болезни Боуэна [39]. По данным метаанализа, [24], среди ингибиторов ФНО- α наибольший риск развития злокачественных опухолей отмечен у ИНФ (OR = 3,52; 95% ДИ 0,19–65,67) по сравнению с АДА (OR = 0,71; 95% ДИ 0,20–2,53) и ЭТЦ (OR = 0,98; 95% ДИ 0,24–3,95).

Большинство исследователей, по данным РКИ, отмечали, что лечение рядом ГИБП связано с увеличением риска развития лимфомы [34, 38], однако при проведении больших эпидемиологических исследований эти данные не подтвердились [39]. По результатам РКИ, включенных в метаанализ Cochrane Library [24], относительный риск развития лимфомы при использовании ГИБП составил 0,53 (95% ДИ 0,17–1,66). В открытых исследованиях при использовании абатасепта, инфликсимаба и тоцилизумаба не отмечено развития лимфом, при использовании адалимумаба частота лимфом составила 0,2%, этанерцепта – 0,4%, цертолизумаба пэгзола и ритуксимаба – 0,1%. В крупном когортном исследовании у больных РА оценивали независимые факторы риска развития лимфомы. Основным фактором риска была высокая воспалительная активность, а не лечение (ни один больной не получал биологические агенты, т. к. исследование проводилось в 1964–1995 гг.) [40]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что нарушения иммунной функции при РА повышают риск лимфомы независимо от медикаментозной терапии. Таким образом, подавление активности воспаления при РА должно уменьшать или, по крайней мере, не увеличивать риск развития лимфомы, что и подтверждается эпидемиологическими исследованиями и данными национальных регистров [41].

Хорошо известно, что в ходе лечения ингибиторами ФНО- α могут образовываться иммунные комплексы, отрицательное действие которых зависит от молекулярного веса. Так, при лечении ИНФ иммунные комплексы имеют наибольший молекулярный вес – 120 000 Кда, при лечении АДА вес иммунных комплексов составляет 54 000 Кда, цертолизумаба пэголом – 1 500 Кда и ЭТЦ – 1 000 Кда, что согласуется с наблюдаемым стабильным эффектом ЭТЦ. При выявлении нейтрализующих антител к ИНФ или АДА рекомендуется перевод этих больных на ЭТЦ [42].

Таблица 4. Сравнительная частота случаев туберкулеза при назначении ГИБП по данным РКИ

	Этанерцепт	Инфликсимаб	Адалимумаб	Ритуксимаб	Тоцилизумаб	Абатасепт
Человеко-лет	4 075	4 618	12 506	1-й курс – 1154 2-й курс – 417,5 3-й курс – 87,8	4 мг/кг – 345 8 мг/кг – 894	10 365
ТБС (RR/100,000 пациенто-лет)	0,49	1,52	0,29	Не выявлено	1 случай	6 случаев (0,6%)

Хотя среди противопоказаний к использованию ингибиторов ФНО имеется выраженная сердечная недостаточность, сведений о риске развития или ухудшении течения сердечно-сосудистых заболеваний при использовании ЭТЦ нет. Более того, в рамках исследования ETRA, результаты которого были представлены на конгрессе EULAR в 2010 г. [43], у пациентов, получавших ЭТЦ и достигших умеренного или хорошего ответа по критериям EULAR, отмечалось улучшение липидного профиля (Аро А1; АроВ/Аро А1) через 4 и 12 мес. терапии.

В настоящее время актуальным является вопрос о возможности монотерапии ГИБП. Так, согласно данным национальных регистров и данным РКИ, довольно большое число пациентов не принимают МТ по тем или иным причинам (противопоказания, развитие НЯ). Среди исследуемых 1 500 больных РА 45% пациентов принимают МТ в более низких дозах, чем предписано доктором [44]. Среди 6 744 канадских пациентов, принимавших первый ГИБП более 6 мес., 45% не получили по своим рецептам БПВП (58% из них не получили МТ); среди больных, получавших ГИБП более 24 мес., 41% не получили по рецептам БПВП (54% – МТ) [45]. Независимый

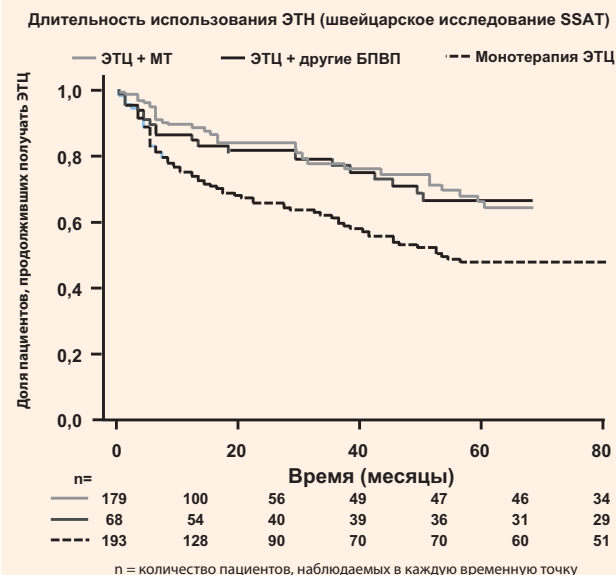
опрос врачей и пациентов показал, что примерно половина пациентов не получает МТ, но продолжает лечиться ГИБП. При этом, по данным опроса, доктора предписывают БПВП при лечении ГИБП 80–90% больных [44]. Другой анализ 1 652 канадских пациентов (2009–2010 гг.) [46] показал, что доктора назначали монотерапию ГИБП только в 12% случаев, но 29% больных не получили свои БПВП (43% из них МТ) в течение 6 мес. после начала лечения ГИБП. По данным национальных регистров, от 12% (Италия) до 35% (Франция) больных получают ГИБП в виде монотерапии [47]. По результатам РКИ, 10–36% больных в ходе исследования перестали получать МТ из-за НЯ, таким образом, до трети больных РА нуждаются в монотерапии ГИБП.

Данные о возможностях монотерапии ЭТЦ противоречивы. В сравнении с монотерапией сульфасалазином ЭТЦ продемонстрировал достоверное превосходство в уменьшении проявлений активности РА [48]. В исследовании ERA монотерапия ЭТЦ имела достоверные преимущества перед МТ как в подавлении активности РА, так и в уменьшении признаков рентгенологического прогрессирования в течение 24 мес. у

Таблица 5. Частота ТВС при лечении ингибиторами ФНО по данным национальных регистров

BIOBADASER (Испания)					
	Все антиФНО пациенто-лет	Все антиФНО: случаи ТВС	Этанерцепт n = 1336 (1 740 пациенто-лет)	Инфликсимаб n = 1 137 (1 303 пациенто-лет)	Адалимумаб n = 615 (565 пациенто-лет)
До внедрения скрининга	8 671	41	Случаи ТВС		
После внедрения скрининга	8 717	15	1	5	1
RR vs популяция (95% CI) (до/после скрининга)		19 (11–32) / 7 (13–32)	IR на 100 000		
RR vs пациенты РА без анти- ФНО (до/после скрининга)		5,8 (2,5–15,4) / 2,4 (0,8–7,2)	114 (28–459)	383 (159–921)	176 (24–1 254)
BSRBR (Великобритания)					
	БПВП (n = 3 106)	Все антиФНО (n = 10 403)	Этанерцепт (n = 5 471)	Инфликсимаб (n = 3 714)	Адалимумаб (n = 4 471)
Пациенто-лет	6 519	31 303	13 974	9 179	8 150
Случаи ТВС	0	35	7	12	16
Число случаев на 100 000 пациенто-лет	0	111 (77–154)	50 (20–203)	131 (68–228)	196 (112–319)
LORHEN (Италия)					
		Все антиФНО	Этанерцепт (n = 242)	Инфликсимаб (n = 519)	Адалимумаб (n = 303)
Случаи ТВС		5	1	3	1
IR на 1 000 пациенто-лет (CI 95%)		2,46 (0,30–4,61)	2,33 (0,00–6,88)	3,71 (0,07–7,34)	1,91 (0,00–5,65)
RATIO (Франция)					
	Ген. популяция	Все антиФНО	Этанерцепт	Инфликсимаб	Адалимумаб
Число случаев на 100 000 пациенто-лет	8,7	117 (11–223)	9,3 (0–29)	187 (0–274)	215 (0–522)
SIR	Referent	12,2 (10–16)	1,8 (0,7–4,3)	18,6 (13–26)	29,3 (20–42)
ATTRA (Чехия)					
		Все антиФНО	Этанерцепт (n = 149)	Инфликсимаб (n = 435)	Адалимумаб (n = 297)
Пациенто-лет		7 366	611	1 783,5	1 871
Число случаев ТВС абс.		11	1	7	3
Число случаев ТВС (%)		1,2	0,67	1,6	1,0

Рисунок 9. Сопутствующая терапия МТ – важный прогностический фактор большей длительности использования этанерцепта

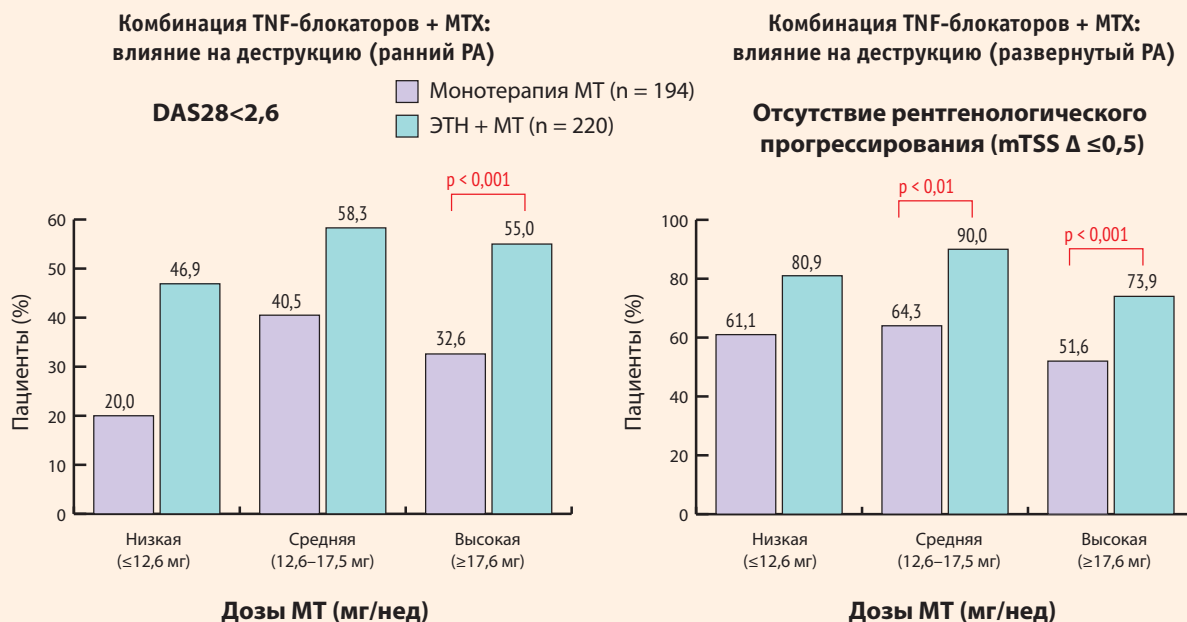


больных, ранее не получавших МТ [22, 49]. В исследовании TEMPO, в котором участвовали больные со средней длительностью РА около 6 лет, некоторые показатели активности и признаки рентгенологического прогрессирования продемонстрировали несколько лучшую динамику на ЭТЦ, чем на МТ [3], но комбинация ЭТЦ и МТ была достоверно более эффективна, чем оба режима монотерапии. Комбинация ЭТЦ и МТ также была более эффективна и по данным исследования JESRM [50]. А по данным исследования ADORE, напротив,

через 16 нед. клинический эффект монотерапии ЭТЦ был сопоставим с эффектом комбинации ЭТЦ и МТ [51]. По данным шведского исследования SSAT [52], длительность использования ЭТЦ при комбинации его с МТ увеличивается (рис. 9). Крупное постмаркетинговое исследование, проведенное в Японии с участием 13 861 пациента, показало, что эффективность монотерапии ЭТЦ одинакова с его комбинацией с БПВП (не МТ), но при совместном назначении ЭТЦ и МТ эффективность увеличивается, при этом отмечена положительная корреляция усиления эффекта с увеличением дозы МТ [53]. Так, при монотерапии ЭТЦ (1 873 пациента) хороший ответ по критериям EULAR отмечался у 27,2% больных и умеренный ответ – у 55% больных (суммарно ответчиков 82,2%). При использовании ЭТЦ в комбинации с МТ в недельной дозе до 10 мг хороший ответ был у 37,4% и умеренный – у 49,2% больных (суммарно ответчиков 86,6%), а при увеличении дозы МТ в комбинации более 10 мг/нед хороший ответ зарегистрирован у 46,7% больных и умеренный – у 44,1% (суммарно ответчиков 90,8%). Эти данные, полученные на очень большой группе больных, свидетельствуют, что ЭТЦ в виде монотерапии вызывает эффект более чем у 80% больных.

Комбинация ЭТЦ и МТ дает отчетливое увеличение эффективности только при повышении дозы МТ (что не всегда возможно). Увеличение эффективности комбинации ЭТЦ и МТ по мере повышения дозы последнего было показано и при дальнейшем изучении результатов исследования COMET [54] (рис. 10). При этом отмечено, что комбинация ЭТЦ с МТ (так же как и с другими БПВП) не увеличивала риск нежелательных явлений, в т. ч. и серьезных инфекций. Факторами риска развития серьезных нежелательных явлений и тяжелых инфекций в группе больных, получавших комбинацию ЭТЦ и МТ, были: мужской пол, старший возраст, 4-й функциональный

Рисунок 10. Использование более высоких доз МТ в комбинации с этанерцептом связано с лучшими исходами лечения



mTSS = модифицированный общий индекс Sharp

класс по Steinbrocker, сопутствующая патология, использование глюкокортикоидов, большая продолжительность болезни. Сопутствующие несерьезные инфекции увеличивали риск развития серьезных инфекций (HR 2,79; 95% ДИ 1,20–6,44).

По всей видимости, необходимы дополнительные исследования для определения возможностей монотерапии ЭТЦ в связи с реальными потребностями пациентов РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭТЦ является высокоэффективным препаратом в лечении как раннего, так и развернутого РА. Эффект препарата

проявляется в течение первых недель после начала терапии и остается стабильным весь период лечения (до 10 лет). ЭТЦ может использоваться в виде монотерапии, в комбинации с МТ. Препарат ЭТЦ не уступает по эффективности другим ингибиторам ФНО- α и превосходит по эффективности инфликсимаб. Оказывает выраженное антидеструктивное действие, подавляя рентгенологическое прогрессирование как при использовании в комбинации с МТ, так и в виде монотерапии. ЭТЦ реже других ингибиторов ФНО- α вызывает развитие инфекционных осложнений, особенно оппортунистических инфекций, и обладает в целом хорошей переносимостью.



ЛИТЕРАТУРА

1. Тенно-инженерные препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. академика РАМН Е.И. Насонова. М.: ИМАПРЕСС, 2013.
2. Korth-Bradley J.M., Rubin A.S., Hanna R.K. et al. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers // Ann. Pharmacother. 2000. No103. P. 161–164.
3. Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernandez-Cruz B. et al. Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review // Rheumatology (Oxford). 2007. No46. P. 529–532.
4. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodrigues-Valverde V. et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial // Arthr. Rheum. 2006. No54. P. 1063–1074.
5. Emery P., Breedveld F.C., 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. No372. P. 375–382.
6. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 1995. No38. P. 727–735.
7. Sharp J.T. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 1989. No41. P. 221–229.
8. 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. No67. P. 182–188.
9. Klareskog L., Moreland L.W., Cohen S.B. et al. Safety and efficacy of over 10 years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe // Ann. Rheum. Dis. 2008. No67 (Suppl. II). P. 175.
10. Hetland M.L., Christensen J., Tarp U. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab. Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry // Arthr. Rheum. 2010. No62. P. 22–32.
11. Van Gestel A.M., Prevoo M.L., van t'Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League against Rheumatism // Arthr. Rheum. 1996. No39. P. 34–40.
12. Hochberg M.C., Tracy J.K., Hawkins-Holt M., Flores R.H. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2003. No62 (Suppl. 2). P. 13–16.
13. Reynolds A., Bacon P.A. The efficacy of etanercept and infliximab in patients with rheumatoid arthritis who have failed treatment with DMARDs: a meta-analysis // Arthr. Rheum. 2002. No46. P. 332.
14. Reynolds A., Bacon P.A. The efficacy of etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis who have failed treatment with DMARDs: a meta-analysis // Rheumatology. 2003. No42. P. 91.
15. Moots R.J., Haraoui B., Matucci-Cerinic M. et al. Difference in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice // Clin. Exp. Rheum. 2011. No29. P. 26–34.
16. Ferdinand C., Breedveld F., Michael H., Weisman A., Arthur F., Kavanaugh et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment // Arthr. Rheum. 2006. No54. P. 26–37.
17. St Clair E.W., van der Heijde D., Smolen J. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. 2004. No50. P. 3432–3443.
18. Maini R., StClair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial // Lancet. 1999. No354. P. 1932–1939.
19. Keystone E.C. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52 week trial // Arthr. Rheum. 2004. No50. P. 1400–1411.
20. Kremer J., Fleischmann R., Brzezicki J. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function, and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study // Ann. Rheum. Dis. 2009. No68 (Suppl. 3). P. 122.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.