

Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом

Е.С. Жолобова, О.Ю. Конопелько, О.С. Розвадовская, В.Я. Ельяшевич, М.Н. Николаева

Университетская
детская клиническая
больница Первого
МГМУ
им. И.М. Сеченова,
Москва

University Children's
Clinical Hospital,
I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University, Moscow

Контакты: Елена
Спартакoвна Жолобова
[zholobova@mma-
science.ru](mailto:zholobova@mma-science.ru)

Contact: Elena
Spartakovna Zholobova
[zholobova@mma-
science.ru](mailto:zholobova@mma-
science.ru)

Поступила 16.04.12

В статье представлены результаты открытого нерандомизированного проспективного исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения этанерцептом (ЭТЦ) различных форм и вариантов активного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в условиях реальной клинической практики. В исследование вошли 24 пациента с ЮИА. Лечение ЭТЦ оказалось эффективным у подавляющего большинства больных с длительным стажем заболевания, высокой клинико-лабораторной активностью, торпидных к стандартной противоревматической терапии. Наиболее эффективной терапия оказалась у больных с суставной формой заболевания, у которых к 6-му месяцу лечения отмечено 100% достижение улучшения как минимум по критериям ACRpedi30.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, этанерцепт.

ETANERCEPT IN THE REAL CLINICAL PRACTICE OF TREATMENT
IN PATIENTS WITH ACTIVE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
E.S. Zholobova, O.Yu. Konopelko, O.S. Rozvadovskaya, V.Ya. Elyashevich, M.N. Nikolayeva

The paper presents the results of an open-label nonrandomized prospective trial, the purpose of which was to evaluate the efficiency and safety of etanercept (ETC) treatment for different forms and variants of active juvenile idiopathic arthritis (JIA) in real clinical practice. The trial included 24 patients with JIA. ETC treatment proved to be effective in most patients with a long disease history and a high clinical and laboratory activity who were refractory to conventional antirheumatic therapy. ETC therapy was most effective in patients with the articular form of the disease who showed 100% improvement in at least ACRpedi30 criteria at 6 months of treatment.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, genetically engineered biological agents, etanercept.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое, хроническое заболевание, этиология которого до настоящего времени не изучена, что исключает возможность его первичной профилактики и этиотропного лечения. До конца XX в. прогноз ЮИА оставался мало предсказуемым, до 40% детей становились инвалидами, а системные, тяжелые формы заболевания иногда заканчивались летальным исходом. Использование комплекса иммуносупрессивных препаратов и глюкокортикоидов (ГК) зачастую не позволяет добиться существенных изменений в качестве жизни (КЖ) больных ЮИА. У ряда больных назначение метотрексата (МТ), сульфасалазина, циклоспорина А (ЦсА) вызывает развитие побочных эффектов (ПЭ). Несмотря на улучшение клинической картины, у значительной части пациентов продолжается деструкция суставов. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно изменило прогноз и перспективы жизни больных с ревматическими заболеваниями [1–4].

Одним из первых препаратов этого класса стал этанерцепт (ЭТЦ, Энбрел), который буквально через год после своего появления был зарегистрирован для лечения детей с ЮИА. При проведении клинических испытаний он показал высокую эффектив-

ность и хорошую переносимость [5–10]. ЭТЦ представляет собой синтезированный генно-инженерным методом растворимый рецептор к ФНО α (содержит человеческий белок) и является конкурентным ингибитором ФНО α и $-\beta$. Препарат с 1998 г. используется в США и в странах Европы для лечения ревматоидного артрита, а с 1999 г. — при ЮИА. В нашей стране он зарегистрирован для лечения ЮИА у детей с 4-летнего возраста в 2009 г. [1, 4]. ЭТЦ отличается удобством введения (подкожно 1–2 раза в неделю), возможностью точного дозирования, редким развитием нежелательных явлений. При его использовании не развивается вторичной резистентности, что обусловлено отсутствием образования нейтрализующих антител. Это позволяет после прерывания возобновлять терапию ЭТЦ без увеличения риска ПЭ. Низкий риск активации туберкулеза на фоне длительного использования препарата делает его особенно привлекательным для России. Высокая эффективность ЭТЦ у детей и практическое отсутствие серьезных нежелательных явлений доказано в ходе рандомизированных клинических исследований и длительной реальной клинической практики [5–10].

Целью настоящего открытого нерандомизированного проспективного исследова-

ния являлась оценка эффективности и безопасности лечения ЭТЦ различных форм активного ЮИА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

К настоящему времени в детском ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им И.М. Сеченова препарат был назначен 45 пациентам, в том числе 16 – с системной формой заболевания и 26 – с преимущественно суставной формой, у 3 из которых на момент назначения ЭТЦ был выявлен увеит, а также 3 больным с ювенильным спондилоартритом. Все дети до назначения ЭТЦ получали МТ в дозе 10–15 мг на 1 м² в неделю, 20% принимали ЦсА в качестве монотерапии или в сочетании с МТ, и у 30% проводилось лечение лефлуномидом. Два и более препарата иммуносупрессивного действия последовательно получали в анамнезе 86% больных; 34% назначались ГК перорально. Все дети до включения в исследование получали пульс-терапию метилпреднизолоном и ГК внутрисуставно.

ЭТЦ назначался при неэффективности предшествующей стандартной противоревматической терапии по критериям Американской коллегии ревматологов для педиатрических пациентов (ACRpedi) и/или при сохранении высокой клинико-лабораторной активности. При подготовке к началу биологической терапии проводилась санация хронических очагов инфекции, выполнялась реакция Манту и/или диаскин-тест, компьютерная томография грудной клетки, консультация фтизиатра для решения вопроса о возможности использования ингибиторов ФНОα. Первые 2–4 введения проводились в условиях отделения, в дальнейшем рекомендовалось продолжить лечение по месту жительства. Однако у 9 пациентов терапия по месту жительства продолжена не была из-за отсутствия препарата; 12 детей на момент настоящего анализа получали ЭТЦ <6 мес. В связи с этим оценку эффективности и безопасности лечения удалось провести у 24 (53%) больных.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались критерии ACR 30%, 50% и 70% ответа на терапию. Они включают 6 показателей:

- 1) число «активных» суставов (из 75);
- 2) число суставов с ограничением функции (из 75);

- 3) значение СОЭ и/или уровень С-реактивного белка (СРБ);
- 4) общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- 5) оценка общего самочувствия (активности болезни) пациентом или его родителями по ВАШ;
- 6) оценка функциональной способности с помощью Опросника по оценке состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ).

Оценку эффективности проводили через 6 и 12 мес от начала терапии ЭТЦ.

Препарат использовался в стандартной дозировке – 0,4 мг/кг массы тела дважды в неделю с интервалом 72–96 ч; максимальная доза на введение 25 мг.

Оценку безопасности ЭТЦ проводили по клиническим и лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови).

Результаты исследования

Оценка эффективности и безопасности ЭТЦ проводилась у 24 детей с ЮИА: 11 (46%) – с системной, 13 (54%) – с суставной формой болезни.

Эффективность терапии при системной форме ЮИА.

Как представлено в табл. 1, в группе с системной формой ЮИА было 8 девочек и 3 мальчика, средний возраст детей составил 12±3,3 года, дебют заболевания приходился на 3,2±2,0 года, средняя продолжительность заболевания до назначения ЭТЦ – 8,7±3,1 года. В дебюте или в разгар заболевания системные проявления, такие как лихорадка, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, сыпь, наблюдались у всех пациентов, у 5 (45%) из них выявлялся миокардит. К моменту назначения терапии гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, субфебрильная лихорадка наблюдались только у 2 пациентов. У остальных 9 внесуставные проявления отсутствовали.

У 2 из 11 детей с системной формой ЮИА терапия ЭТЦ прерывалась по месту жительства (на 3 и 2 мес соответственно). У одного из них прерывание терапии на 3 мес сопровождалось обострением и внесуставными проявлениями (лихорадка, кардит). После возобновления терапии купировались системные проявления, спустя 12 мес достигнуто 70% улучшение по ACRpedi. У второго ребенка

Таблица 1 Общая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Форма заболевания	
	системная	суставная
Число больных	11	13
Девочки/мальчики, n	8/3	12/1
Возраст, годы, M±δ	12±3,3	10,1±4,1
Возраст начала заболевания, годы, M±δ	3,2±2,0	4,0±2,7
Длительность заболевания, годы, M±δ	8,7±3,1	6,3±3,8
ГК перорально, n	9	2
Пульс-терапия метилпреднизолоном, n	11	13
Внутрисуставные инъекции ГК, n	11	13
МТ, n	11	13
МТ + ЦсА, n	2	2
МТ + лефлуномид, n	3	4

Таблица 2 Динамика показателей активности заболевания, M±δ

Показатель	Системная форма			Суставная форма		
	исходно	6 мес	12 мес	исходно	6 мес	12 мес
Число активных суставов	24,6±15	13,1±15,0*	10,4±18,3**	10,3±5,3	5,2±5,0**	5,5±7,2**
Число суставов с ограничением подвижности	35,0±10,5	29,2±18,2**	25,6±21,7**	14,2±16,0	11,4±15,4**	9,8±10,5**
Общая оценка активности врачом	80,8±15,8	48,5±32,2**	46±35,1**	75,8±12,8	32,3±17,4*	26,4±16,5*
Общая оценка активности пациентом	70,9±12,2	47,6±19,1**	23,0±9,0*	69,8±24,4	27,6±15,9*	12,0±2,8*
СНАQ	2,15±0,57	1,3±0,8**	1,0±0,6*	2,0±0,6	0,75±0,5*	0,5±0,25*
СРБ, мг/дл	5,6±5,0	3,5±5,5**	1,7±4,0*	2,0±2,7	0,20±0,5*	0±0*
СОЭ, мм/с	32±13,5	29,2±13,1**	23,8±14,5**	30,7±18,0	13,0±5,0*	14,5±5,0*

Примечание. * – p 0,05; ** – p 0,05.

прерывание терапии на 2 мес привело к обострению артрита и появлению лихорадки.

Спустя 6 мес от начала терапии ЭТЦ в группе отмечалось значительное уменьшение числа активных суставов – с 24,6±15,0 до 13,1±15,0 – и суставов с ограничением функции – с 35,1±10,5 до 29,2±18,2 (табл. 2).

Также отмечалось снижение острофазовых показателей у 4 пациентов, у остальных они оставались довольно высокими. Среднее значение СОЭ уменьшилось с 32,1±13,5 до 20,2±13,1 мм/ч, СРБ с 5,6±5,0 до 3,5±5,5 мг/дл.

Ответ по ACRpedi30 был получен у 7, ACRpedi50 – у 6 и ACRpedi70 – у 4 больных (табл. 3).

Терапия ЭТЦ оказалась неэффективной у 4 (36,5%) пациентов. Ранее они получали без эффекта инфликсимаб. Троем из них в связи с отсутствием эффекта от приема ЭТЦ назначен тоцилизумаб.

Спустя 12 мес от начала терапии эффективность оценивалась у 7 больных. Снижение острофазовых показателей наблюдалось у пяти из них. Среднее значение СОЭ снизилось по сравнению с исходным с 32,1±13,5 до 23,8±14,5 мм/ч, СРБ – с 5,6±5,0 до 1,7±4,0 мг/дл, среднее число активных суставов – с 24,6±15,0 до 10,4±18,3 и суставов с ограничением подвижности – с 35,1±10,5 до 25,6±21,7.

У всех детей отмечено отсутствие прогрессирования эрозивных изменений суставов по данным рентгенологического обследования, у одного ребенка наблюдалось исчезновение ранее выявленных эрозий (рис. 1, 2).

Через 12 мес ответ по ACRpedi50 был получен у 6, по ACRpedi70 – у 4 больных с системной формой ЮИА. Только у одного больного существенного улучшения не наблюдалась.

Эффективность терапии в группе с суставной формой ЮИА. В группе с суставной формой ЮИА (см. табл. 1) было 12 девочек и 1 мальчик, средний возраст составил 10,1±4,1 года, дебют заболевания приходился на возраст 4,0±2,7 года, средняя продолжительность заболевания до назначения ЭТЦ – 6,3±3,8 года.

Через 6 мес от начала терапии ЭТЦ число активных суставов уменьшилось с 10,3±5,3 до 5,2±5,0, а суставов с ограничением подвижности с 14,2±16,0 до 11,4±15,4. Снижение острофазовых показателей зарегистрировано у 11 пациентов. Среднее значение СОЭ снизилось с 30,7±18,0 до 13,0±5,0 мм/ч (p ≤ 0,05), уровень СРБ – с 2,0±2,7 до 0,20±0,5 мг/дл.

Ответ по ACRpedi30 был достигнут у всех, по ACRpedi50% – у 8 и по ACRpedi70 – у 6 больных (см. табл. 2).

Спустя 12 мес от начала терапии эффективность оценивалась у 4 детей. Среднее число активных суставов по сравнению с исходным снизилось с 10,3±5,3 до 5,5±7,2, суставов с ограничением подвижности – с 14,2±16,1 до 9,8±10,5, среднее значение СОЭ – с 30,8±18,0 до 14,5±5,0 мм/ч, СРБ – с 0,20±0,5 до 0 мг/дл.

Введение препарата не сопровождалось серьезными бактериальными или вирусными инфекциями, не было случаев туберкулеза или онкологических заболеваний. Не отмечено повышения уровней трансаминаз или других значимых отклонений биохимических показателей крови. Дети хорошо переносили подкожное введение препарата. Только у одного ребенка две первых инъекции сопровождалась кратковременной местной реакцией в виде гиперемии и небольшой отечности в месте введения, последующие не вызывали подобных изменений.

Заключение

Таким образом, лечение ЭТЦ было эффективным у подавляющего большинства больных, длительно страдающих ЮИА с высокой клинико-лабораторной активностью, торпидных к стандартной противоревматической терапии. Результаты были лучше при суставной форме заболевания. К 6-му месяцу лечения у всех больных этой группы было достигнуто значительное улучшение по критерию ACRpedi30.

При системной форме заболевания терапия ЭТЦ была менее эффективной. У 4 пациентов с системной формой

Таблица 3 Оценка эффективности лечения по критериям ACRpedi, %

Критерии эффективности	Системная форма		Суставная форма	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
ACRpedi30	64,0	85,7	86,0	100,0
ACRpedi50	54,5	85,7	86,0	100,0
ACRpedi70	36,4	57,1	57,1	75,0



Рис. 1. Рентгенограмма кистей рук пациентки Н., 11 лет, до терапии ЭТЦ. Справа – резко выраженный остеопороз видимых костей запястья кистовидного характера. Трубоччатые кости (лучевая, локтевая) истончены, кости запястья, эпифиз лучевой кости деформированы. Суставные щели запястья, лучезапястного, пястно-запястного суставов сужены. Определяется эрозия эпифиза лучевой и ладьевидной костей



Рис. 2. Рентгенограмма кистей рук пациентки Н., 12 лет, через год после начала терапии ЭТЦ. Значительное восстановление структуры костей справа. Суставные поверхности четкие, эрозии не прослеживаются. Сохраняется значительное сужение суставной щели запястья

ЮИА, ранее без эффекта получавших синтетические противоревматические препараты, их комбинации, а также инфликсимаб, терапия ЭТЦ также оказалась безуспешной. Эти данные согласуются с результатами, полученными в других исследованиях.

Следует отметить, что прерывание терапии ЭТЦ у наших больных с системной формой заболевания сопровож-

далось развитием обострения, в том числе и с внесуставными проявлениями, не увеличивая при этом риск развития ПЭ при возобновлении введения препарата.

Больные хорошо переносили лечение ЭТЦ, что позволяет подтвердить рекомендации по его использованию при ЮИА, торпидном к стандартной противоревматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бзарова Т.М., Алексеева Е.И., Васильева С.И. и др. Безопасность применения ингибиторов факторов некроза опухоли альфа во взрослой и детской ревматологической практике. *Вопр совр педиатр* 2010;9(1):2–15.
2. Жолобова Е.С., Чебышева С.Н., Геппе Н.А. и др. Клинико-рентгенологическая динамика у пациента с системной формой ювенильного ревматоидного артрита на терапии этанерцептом. *Леч врач* 2011;4:83–5.
3. Никишина И.П. Растворимые рецепторы к фактору некроза опухоли (этанерцепт) в терапии ювенильного артрита. *Рус мед журн* 2009;17(3):2–7.
4. Beutler В.А. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999;57(Suppl):16–21.
5. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342(11):763–9.
6. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:360–2.
7. Otten M., Prince F., Twilt M. et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol* 2010;37:665–7.
8. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthr Rheum* 2003;48:218–26.
9. Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:1987–94.
10. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58(5):1496–504.