

Опыт применения абатацепта у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

М.Ф. Дубко, О.В. Калашникова, М.М. Костик, В.В. Масалова, Л.С. Снегирева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия», кафедра госпитальной педиатрии

State Educational Institution of Higher Professional Education «St. Petersburg State Pediatric Medical Academy», chair of hospital pediatrics

Контакты: Маргарита Федоровна Дубко
Andrq@rambler.ru

Contact: Margarita Fedorovna Dubko
Andrq@rambler.ru

Поступила 10.05.12

Интерес к абатацепту (АБЦ) устойчив и поддерживается успешными исследованиями его эффективности и безопасности. Целью нашего ретроспективного исследования было оценить эффективность и безопасность АБЦ в терапии ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) у пациентов, ранее не получавших биологическую терапию. В исследование было включено 20 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет. Все пациенты имели большую продолжительность заболевания, высокие показатели клинической и лабораторной активности ЮИА, соответствовали умеренному и тяжелому течению артрита. 70% детей достигли улучшения по ACR30, длительность применения АБЦ составила в среднем 8 мес (от 3 до 20 мес). Из различных подтипов ЮИА самыми чувствительными к лечению оказались системный вариант (без системных проявлений), на терапию ответили все 3 из 3 больных, и полиартикулярный вариант, где ответ отмечен у 9 из 11 человек. Шесть детей (30,0%) прекратили лечение. Среди причин, приведших к отмене терапии, наиболее частой было отсутствие эффекта или недостаточная эффективность – 4 ребенка, некомплаентность – 1 ребенок, побочные эффекты – 1 ребенок. Надеемся, что наши данные помогут практическим врачам в правильном выборе лечения.

Ключевые слова: абатацепт, ювенильный идиопатический артрит, увеит.

EXPERIENCE WITH ABATACEPT IN TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

M.F. Dubko, O.V. Kalashnikova, M.M. Kostick, V.V. Masalova, L.S. Sneguiryova

Persistent interest to Abatacept (ABA) keeps growing due to continuous inflow of consistent efficacy and safety data from successful clinical trials. The objective of our retrospective trial was to evaluate ABA efficacy and safety in treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) in biologic-naïve patients. 20 patients aged 3–17 y.o. were included into the study. All included cases had a long duration of the disease, high values of clinical and laboratory indicators of JIA activity corresponding to moderate and severe course of arthritis. 70% achieved improvement in ACR 30 after average 8 months treatment with ABA (duration range 3–20 mo). Best clinical responses were observed in patients with systemic JIA subtype (but without obvious clinical manifestations) in all 3 cases out of 3 included, and polyarticular subtype – in 9 patients out of 11. 6 patients (30,0%) discontinued treatment. Main reasons for discontinuing treatment were absence or lack of efficacy – in 4 cases, poor adherence – in 1 case, and adverse reactions – in 1 case. Hopefully these data will help practicing physicians with adequate choice of treatment.

Key words: abatacept, juvenile idiopathic arthritis, uveitis.

Несмотря на почти вековой опыт исследования ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), эта проблема сохраняет актуальность и в наши дни. Интерес представляет практически любой раздел – от определения и классификации до лечения и прогноза. Неопровержимым остается факт: ЮИА является довольно частой патологией в группе диффузных болезней соединительной ткани у детей и ведет к серьезной инвалидизации в случае неэффективного и несвоевременного лечения [1–3].

Суставное поражение, кроме длительных изматывающих болей, скованности, которые нарушают ежедневный ритм жизни, приводит к деструкции суставов, задерживает темп роста у детей. В случае увеита, ассоциированного с олигоартритом, велик риск развития слепоты [4]. Наиболее тяжелые последствия возможны при системном варианте ЮИА с развитием синдрома макрофагальной активации, полиорганной недостаточности и смерти. Заболевание очень гетерогенно и встречается с частотой 1 случай на 1000 детского населения [5].

Еще 20 лет назад общепринятым считалось мнение, что детский артрит заканчивает-

ся в детстве, однако недавние исследования убеждают нас в обратном. Около 50% детей вступают во взрослую жизнь с признаками активно текущей болезни [6]. Болезнь неустойчиво протекает у пациентов с ЮИА: неактивная фаза сменяется активной и наоборот в течение многих лет. Результаты недавнего большого многоцентрового ретроспективного исследования свидетельствуют, что меньше половины (196 из 437) пациентов с ЮИА в течение 7 лет болезни достигают без медикаментов неактивной фазы болезни продолжительностью 1 год. Менее 20% в течение двух последовательных лет не имеют признаков активной болезни, и только у 4% этот период составляет около 5 лет [7]. Важно понимать, что дети с ЮИА не оставят свои проблемы в детстве, качество их взрослой жизни будет зависеть от своевременности диагноза и правильно подобранной терапии.

С расширением спектра лекарственных препаратов стало возможным не только достижение нормального качества жизни, но и предотвращение суставной деструкции и органного вовлечения. Нелегкой задачей остается выбор базисного препарата для конкретного ребенка, еще сложнее выбор в слу-

чае неуспеха биологического препарата, как правило, блокатора фактора некроза опухоли α (ФНО α). В этом случае существуют разные тактические предложения: выбрать другой блокатор ФНО α или препарат с отличным механизмом действия, например абатацепт (АБЦ).

АБЦ — полностью человеческий рекомбинантный растворимый белок, содержащий Fc-фрагмент IgG1, сцепленный с CTLA-4. Он связывает CD80 или CD86 и ингибирует активацию Т-клеток. АБЦ был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (Food and Drug Administration — FDA) США в апреле 2008 г. для лечения среднетяжелого и тяжелого полиартикулярного варианта ЮИА у детей, достигших 6 лет. Рекомендуются доза — 10 мг/кг (до максимальной дозы 1000 мг) внутривенно на 0, 2, 4-й неделях и затем каждые 4 нед. До настоящего времени не определено место АБЦ в последовательности применения патогенетических препаратов в группе детей с олигоартритом. В случае полиартрита в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) 2011 г. [8] по лечению ЮИА предлагается использовать АБЦ после неудачи применения одного или нескольких блокаторов ФНО α при высокой или средней активности процесса, но при плохом прогнозе заболевания. Те же показания действуют для детей с системным дебютом, но доминирующим суставным синдромом на момент принятия решения.

Целью нашего ретроспективного исследования было оценить эффективность и безопасность АБЦ в терапии ЮИА у пациентов, ранее как не получавших, так и получавших биологическую терапию.

Материал и методы

В исследование было включено 20 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, проживающих в разных областях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Российской Федерации, страдающих разными субтипами ЮИА. Все пациенты соответствовали критериям ЮИА, предложенным Всемирной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR) 1997, 2001 гг. Длительность наблюдения за нашими пациентами составила до 2 лет. Все пациенты имели достаточно большую продолжительность заболевания, высокие показатели клинической и лабораторной активности ЮИА, течение артрита у них соответствовало умеренному и тяжелому. Предшествующая терапия включала в себя применение системных глюкокортикоидов (ГК), последовательного, а в некоторых случаях параллельного назначения болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП), таких как метотрексат (МТ), циклоспорин, лефлуномид и гидроксихлорохин. В ряде случаев имела место комбинация двух БМПП с системными ГК. У 4 пациентов был опыт предшествующей биологической терапии с неудовлетворительным эффектом: трое ранее получали инфликсимаб (ИНФ) и один — ИНФ, а затем адалимумаб (АДА). Подробная демографическая характеристика представлена в табл. 1. Основанием для назначения АБЦ явилась необходимость уменьшения проявлений и симптомов у пациентов с умеренно выраженным или тяжелым течением ЮИА. Назначение препарата детям младше 6 лет (2 пациента) осуществлялось после получения разрешения локального этического комитета нашего учреждения. Особенностью исследования явилось то, что АБЦ в большом числе случаев (80,0%) назначался как первый биологический препарат, вопреки распространенной между

народной практике назначения его в качестве препарата второй линии, в связи с неэффективностью предшествующей терапии одним или двумя блокаторами ФНО α . Факторами, послужившими основой для выбора АБЦ среди других биологических препаратов, были: возможность назначения препарата по показаниям (on-label) в очень большом числе случаев (90,0%), приемлемые для большинства пациентов путь и кратность введения, что требовало сравнительно редких (1 раз в 4 нед) обращений в стационар, а также известный профиль безопасности, позволяющий назначать препарат пациентам из удаленных регионов СЗФО. Лечение осуществлялось соответственно инструкции по применению лекарственного препарата в дозе 10 мг/кг по схеме 1; 15; 29-й дни и далее каждый 28-й день путем внутривенной инфузии в течение 1 ч.

Статистический анализ выполнен при помощи пакета статистических программ Graph Pad Prism 5. Использовались методы описательной статистики, критерий χ^2 , точный критерий Фишера. В связи с малой численностью выборок, отклоняющихся от нормального распределения, использовались медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

В настоящее время 14 (70,0%) больных продолжают получать терапию АБЦ, остальные 6 (30,0%) детей прекратили лечение. Среди причин, приведших к отмене терапии, частой являлось отсутствие эффекта или недостаточная эффективность — 4 ребенка, некомплаентность — 1 ребенок, побочные эффекты — 1 ребенок.

Пациенты, не ответившие на терапию либо имевшие недостаточный эффект, определялись как не достигшие ответа на уровне критериев Американской коллегии ревматологов для детей (ACR Pedi) 30 при длительности терапии ≥ 6 мес, их доля составила 20,0%. При сопоставлении групп пациентов, ответивших и не ответивших на терапию АБЦ по критерию ACR Pedi 30, значимых различий по возрасту и продолжительности заболевания не выявлено. Следует отметить, что в группе не ответивших на лечение несколько чаще встречались мальчики, было больше пациентов с олигоартикулярным вариантом ЮИА, была несколько выше доля больных, получавших системные ГК, а также комбинацию БМПП, однако различия статистически недостоверны. Один из четырех пациентов с увеитом выбыл из исследования в связи с некомплаентностью; таким образом, нам не удалось оценить эффект АБЦ на течение артрита и увеита. Среди оставшихся трех пациентов, имевших на момент начала терапии АБЦ активный артрит и активный увеит, резистентный к предшествующей терапии несколькими БМПП, на терапию АБЦ ответили двое (75,0%), что можно расценивать как хороший терапевтический показатель. Данные представлены в табл. 2.

Побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата (головная боль, боли в животе, рвота, обмороки), были отмечены у одного ребенка (6,25%) на 7-й день после введения препарата; еще у одного ребенка (6,25%) была отмечена рвота. Таким образом, общая частота зарегистрированных побочных эффектов за время наблюдения составила 12,5%. За время наблюдения не зарегистрировано новых случаев туберкулеза, пневмоний, оппортунистических инфекций и каких-либо других нежелательных явлений.

Таблица 1 Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов (n=20)
Пол, n (%):	
мальчики	3/20 (15,0)
девочки	17/20 (85,0)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [9,75; 12,9]
Продолжительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,5 [1,5; 16,0]
Субтипы, n (%):	
• полиартрит, РФ(-)	11/20 (62,5)
• олигоартрит, в том числе	6/20 (30)
– олигоартрит с активным увеитом	4/6 (66,7)
• системный артрит (без признаков системности)	3/20 (15,0)
Предшествующая терапия, n (%):	
• прием ГК	12/20 (60,0)
• применение БМПП (число препаратов):	
– 1	3/20 (15,0)
– 2	8/20 (40,0)
– 3	7/20 (35,0)
– 4	2/20 (10,0)
– комбинация БМПП	6/20 (30,0)
Опыт применения БМПП*	2,4
Применение биологических препаратов, n (%):	
– ИНФ	3/20 (15,0)
– ИНФ→АДА	1/20 (5,0)

Примечание. * – опыт применения БМПП рассчитывался как среднее число БМПП, последовательно применявшихся у одного пациента до начала терапии АБЦ (здесь и в табл. 2). РФ – ревматоидный фактор.

Обсуждение

Разработка такого препарата, как АБЦ, в значительной степени расширила терапевтические возможности лечения пациентов с ЮИА, резистентным к классическим базисным препаратам.

Интерес к АБЦ устойчив и поддерживается успешными исследованиями его эффективности и безопасности.

Исследования проводились преимущественно на взрослой популяции.

Эффективность и безопасность АБЦ у пациентов с развернутой картиной ревматоидного артрита и недостаточной эффективностью МТ оценивалась во IIb фазе исследования 101-100. Пациенты были рандомизированы (1:1:1): АБЦ 2 мг/кг + МТ (n=105), АБЦ 10 мг/кг + МТ (n=115), плацебо + МТ (n=119). Через год доза 2 мг/кг была признана субоптимальной. Пациенты, получавшие АБЦ + МТ, имели значительно большую положительную динамику по всем признакам артрита и физической активности, чем группа плацебо + МТ. Также сывороточная концентрация маркеров воспаления, в частности ФНОα и РФ, в группе АБЦ + МТ была гораздо ниже, а уровни ИЛ2R, ИЛ6, растворимого E-селектина приблизились к норме. Интересны данные пяти- и семилетнего наблюдения: 59 и 52% больных соответственно продолжали принимать АБЦ, что сопровождалось устойчивым улучшением всех показателей и функциональной способности. Кроме того, сообщалось о низком уровне активности болезни и достижении улучшения по ACR70 у 70 и 50% пациентов соответственно к 7-му году наблюдения.

В исследовании АИМ III фазы было доказано замедление темпов суставной деструкции на фоне терапии АБЦ. Примерно половина пациентов продолжали лечение препаратом сверх отведенного исследованием времени, у них отсутствовало рентгенологическое прогрессирование, а достигнутые результаты (низкая активность болезни, ремиссия, нормализация физической активности) устойчиво сохранялись в течение 5 лет. Еще следует обратить внимание на нарастание положительной динамики в интервале с 6-го по 12-й месяц лечения, даже среди тех, кто первоначально (к 3 мес) считался не ответившим на терапию.

Переносимость, эффективность и безопасность АБЦ изучались в исследовании III фазы АТТЕСТ. В него включили пациентов с недостаточным эффектом МТ. Часть по-

Таблица 2 Сравнительная характеристика пациентов, ответивших и не ответивших на терапию АБЦ по критерию ACR Pedi 30

Показатель	Пациенты, ответившие на терапию (n=14)	Пациенты, не ответившие на терапию (n=4)
Пол, n (%):		
мальчики	1/14 (7,1)	2 (50,0)
девочки	13/14 (92,9)	2 (50,0)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили].	11,0 [8,0; 16,0]	11,5 [10,2; 12,7]
Продолжительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,5 [1,5; 15,0]	6,0 [4,8; 7,3].
Субтипы, n (%):		
• полиартрит, РФ(-)	9/14 (64,3)	1/4 (25,0)
• олигоартрит, в том числе	2/14 (14,3)	3/4 (75,0)
– олигоартрит с активным увеитом	2/2 (100,0)	1/4 (25,0)
• системный артрит (без признаков системности)	3/14 (21,4)	0/4 (0)
Предшествующая терапия, n (%):		
• прием ГК	8/14 (57,1)	3/4 (75,0)
• опыт применения БМПП*		
– комбинация БМПП	3/14 (21,4)	2/4 (50,0)
– опыт применения БМПП*	2,58	2,75
• Применение биологических препаратов, n (%):		
– ИНФ	2/14 (14,3)	1/4 (25,0)
– ИНФ→АДА	0	1/4 (25,0)

лучали АБЦ + МТ, часть – ИНФ + МТ, а часть – плацебо и МТ. Прямого сравнения эффективности АБЦ и ИНФ не проводили. Но отмечено, что процент пациентов, достигших низкой активности болезни и ремиссии, в группе АБЦ был выше, тогда как скорость достижения улучшения по ACR20 была выше в группе ИНФ. Зато пациенты группы АБЦ, достигнув улучшения, продолжали устойчивое движение вперед, тогда как в группе ИНФ этого не наблюдалось. Через год все пациенты стали получать АБЦ. Те пациенты, которые не достигли низкого уровня активности болезни, принимая ИНФ, сделали это на АБЦ, и улучшение устойчиво поддерживалось.

Эффективность АБЦ изучена и у не ответивших на ингибиторы ФНО α в исследовании III фазы ATTAIN. Тяжелобольных пациентов с высоким уровнем активности, получавших ИНФ или этанерцепт не менее 3 мес, в случае отсутствия ответа переводили на АБЦ. Через 4 года почти половина оставались на терапии АБЦ, что можно трактовать как показатель эффективности терапии. Число пациентов, достигших улучшения по ACR30, 50 и 70, увеличилось к 4-му году лечения, так же как и достигших ремиссии и улучшения физической активности.

Исследование ARRIVE доказало улучшение клинических параметров, активности болезни, физической активности на фоне терапии АБЦ, вне зависимости от периода «отмывания» после терапии блокаторами ФНО α . Таковы результаты при ревматоидном артрите у взрослых.

Исследование применения АБЦ у детей с ЮИА (AWAIKEN), выполненное широким кругом авторов, было единственным рандомизированным двойным слепым и плацебоконтролируемым.

Результаты этого исследования показали, что применение АБЦ может быть весьма эффективным при лечении детей с ЮИА практически всех подтипов.

Наше исследование также подтверждает эффективность АБЦ у детей с ЮИА. Все дети имели большой стаж болезни, который составил 6,5 года. Легко можно предположить, что активность артрита была высокой, так как большинство детей получали два или три базисных препарата, а период наблюдения для оценки эффективности стандартной терапии существенно превышал 3 мес. 70% детей достигли улучшения по ACR30, и длительность применения АБЦ составила в среднем 8 мес (от 3 до 20 мес). Эти данные сопоставимы с данными международного исследования. Эффективен препарат и у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА. Ответили на терапию АБЦ 75% детей. При анализе данных детей, ответивших и не ответивших на терапию, видно, что они схожи по возрасту, стажу болезни, но девочки значительно чаще отвечают на терапию. Из трех мальчиков двое попали в группу не ответивших на лечение. Из различных подтипов ЮИА самыми чувствительными к лечению оказались системный вариант (без признаков системности): на терапию ответили все трое больных, и полиартикулярный вариант, где ответ отмечен у 9 из 11 человек. Опыт применения гормональных препаратов, комбинация БПМП и неуспех ингибиторов ФНО α в прошлом ассоциировались с неуспехом терапии АБЦ. Можно предположить, что мальчики, страдающие олигоартритом, остаются группой риска по недостаточному ответу на терапию. Напротив, «лицом» успешности являются девочки с полиартикулярным подтипом и системным вариантом (без признаков активности). У двух детей препарат был отменен не из-за неэффективности: у одного в связи с побочными эффектами, а у другого – в связи с некомплаентностью. Отсутствие серьезных нежелательных эффектов, несомненно, является очень сильной стороной препарата. Надеемся, что наши данные помогут практическим врачам в правильном выборе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369(9563):767–78.
2. Magni-Manzoni S., Pistorio A., Labo E. et al. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1159–64.
3. Hyrich K.L., Lal S.D., Foster H.E. et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to pediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):116–22.
4. Packham J.C., Hall M.A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428–35.
5. Danner S., Sordet C., Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006;33:1377–81.
6. Minden K., Kiessling U., Listing J. et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 2000;27:2256–63.
7. Wallace C.A., Huang B., Bandeira M. et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:3554–62.
8. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthr Care Res* 2011;63(4):465–82.

Ответы на вопросы для самоконтроля к статье «Современные аспекты диагностики и лечения у больных ревматоидным артритом» (с. 105):

- 1 – Е,
- 2 – Г,
- 3 – Б,
- 4 – А,
- 5 – В,
- 6 – В.