

Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом

Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Оксана Алексеевна Румянцева;
oxi-69@mail.ru

Contact: Oksana Rumyantseva;
oxi-69@mail.ru

Поступила 05.12.17

Этанерцепт (ЭТЦ) — растворимый рецептор фактора некроза опухоли α (ФНО α), зарегистрирован в Российской Федерации для лечения спондилоартритов в 2009 г. К настоящему времени получены результаты длительного лечения этим препаратом у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Цель исследования — оценить эффективность и переносимость длительной терапии ЭТЦ у больных АС.

Материал и методы. В наблюдение включены 60 пациентов с достоверным диагнозом АС (Нью-Йоркские критерии 1984 г.) и/или аксиальным спондилоартритом (критерии ASAS 2009 г.), высокой активностью (BASDAI >4), которые получали длительную (не менее года) регулярную терапию ЭТЦ в дозе 50 мг в неделю подкожно. Оценка эффекта проводилась по критериям ASAS.

Результаты и обсуждение. ЭТЦ был первым ингибитором ФНО α у 29 (48%) больных; у 22 (76%) из них достигнута частичная ремиссия, у 7 (24%) — улучшение по критериям ASAS40. У одного больного наблюдалась гепатотоксичность (повышение уровня аланинаминотрансферазы до 72 ед/л), в связи с чем препарат был отменен. У 31 больного (52%) было переключение на ЭТЦ после инфликсимаба (n=24) или адалимумаба (n=7) в связи с их плохой переносимостью и/или потерей эффекта. При этом ЭТЦ стал вторым анти-ФНО-препаратом у 21 больного (35%) и третьим — у 10 (17%) больных. На фоне терапии у 21 больного (68%), переключенного на ЭТЦ, отмечено улучшение по ASAS40, у 9 (29%) — частичная ремиссия. Недостаточный эффект препарата отмечался только у одного больного (3%), у которого ЭТЦ был третьим ингибитором ФНО α . Переносимость ЭТЦ после переключения с моноклональных антител (мАТ) к ФНО α была в целом удовлетворительной. У трех больных развился псориаз *de novo*, потребовавший отмены терапии у одного больного; у одного пациента впервые развился увеит. У одной больной АС, ассоциированной с болезнью Крона с потерей эффекта мАТ, ЭТЦ стал третьим анти-ФНО-препаратом, на фоне терапии которым обострения болезни Крона не наблюдалось. У 8 больных, у которых лечение ЭТЦ начато в возрасте 60 лет и старше, препарат был высокоэффективен: у 6 (75%) — достигнута частичная ремиссия, у 2 (25%) — улучшение по ASAS40 — и хорошо переносился. У 9 больных с туберкулезом в анамнезе и/или латентным туберкулезом на фоне терапии ЭТЦ обострений туберкулеза не наблюдалось.

Выводы. На фоне регулярной терапии ЭТЦ более чем у половины больных (52%) достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS, при этом чаще (76%) при первичном назначении препарата, чем при переключении на ЭТЦ с мАТ (29%). Отмена ЭТЦ из-за нежелательных явлений потребовалась только у 2 (3%) больных. ЭТЦ может быть препаратом выбора у пожилых больных и у пациентов с отягощенным анамнезом по туберкулезу.

Ключевые слова: этанерцепт; анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; ремиссия.

Для ссылки: Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):189-195.

CLINICAL EXPERIENCE WITH ETANERCEPT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Rumyantseva O.A., Bochkova A.G., Urumova M.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

Etanercept (ETC), a soluble tumor necrosis factor- α (TNF- α) receptor, was registered for the treatment of spondyloarthritis in the Russian Federation in 2009. By now, results of prolonged treatment with this drug have been obtained in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Objective: to evaluate the efficiency and tolerability of long-term therapy with ETC in patients with AS.

Subjects and methods. The follow-up included 60 patients with a documented diagnosis of AS (the 1984 New York criteria) and/or axial spondyloarthritis (the 2009 ASAS criteria), high activity (BASDAI >4), who received long-term (at least a year) regular therapy with subcutaneous ETC 50 mg weekly. Its effect was evaluated using the ASAS criteria.

Results and discussion. ETC was the first TNF- α inhibitor used in 29 (48%) patients, including 22 (76%) patients who achieved partial remission; 7 (24%) patients who showed ASAS40 improvement. One patient was observed to have hepatotoxicity (alanine aminotransferase elevation to 72 U/l), therefore the drug was discontinued. 31 (52%) patients were switched to ETC after infliximab (n=24) or adalimumab (n=7) due to their poor tolerance and/or loss of effect. At the same time, ETC became the second anti-TNF- α drug in 21 (35%) patients and the third one in 10 (17%).

During the therapy, 21 (68%) patients switched to ETC were noted to have ASAS40 improvement; 9 (29%) patients had partial remission. The insufficient effect of the drug was observed only in one patient (3%), in whom ETC was the third TNF- α inhibitor. The tolerability of ETC was generally satisfactory after switching from anti-TNF- α monoclonal antibodies (mAbs). Three patients developed *de novo* psoriasis that required therapy discontinuation in one patient; another male patient developed uveitis for the first time. In one female patient with AS associated with Crohn's disease with loss of mAb effect, ETC became the third anti-TNF- α drug, during therapy with which there was no exacerbation of Crohn's disease. The drug was well tolerated and highly effective in 8 patients, in whom ETC treatment was initiated at the age of 60 years and older: 6 (75%) achieved partial remission, 2 (25%) had ASAS40 improvement. Nine patients with previous and/or latent tuberculosis had no exacerbation of this disease during ETC therapy.

Conclusion. During regular therapy with ETC, more than half of patients (52%) achieved partial remission according to the ASAS criteria, while this was more frequently achieved when the drug was used for the first time (76%) than when mAbs were switched to ETC (29%). Discontinuation of the latter due to adverse events was required only in 2 (3%) patients.

Keywords: etanercept; ankylosing spondylitis; axial spondyloarthritis; remission.

For reference: Rumyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Clinical experience with etanercept in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):189-195 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-189-195

Появление ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно улучшило прогноз и качество жизни больных со спондилоартритами (СпА). Зарубежный опыт применения этанерцепта (ЭТЦ) у больных СпА примерно такой же, как и инфликсимаба (ИНФ), первые публикации датируются 2003 г. [1]. В России препарат зарегистрирован для лечения АС только в 2009 г. В работе J.C. Davis и соавт. [2] было показано, что стойкий ответ по критериям Международного общества по оценке спондилоартритов (ASAS) на фоне терапии ЭТЦ сохранялся в течение 4 лет, причем частичная ремиссия наблюдалась у 44% пациентов, 40% улучшение по критериям ASAS и 50% снижение BASDAI получено у 69% пациентов [2]. Одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ЭТЦ у больных АС, начавшееся в 2005 г. в Германии, продолжается свыше 10 лет, при этом более 7 лет терапию получали 62% больных (16 из 26), у трети из них сохранялась клиническая ремиссия, у 44% — низкая активность анкилозирующего спондилита (АС) [3]. ЭТЦ, в отличие от моноклональных антител (мАТ), стабильно снижает активность заболевания даже при возобновлении терапии после годичного перерыва [4], что может быть связано с более низкой, по сравнению с мАТ, выработкой антинейтрализующих антител [5]. Переключение на ЭТЦ может быть хорошим терапевтическим выбором для пациентов с неэффективностью или непереносимостью мАТ, так как он восстанавливает клинический ответ у большинства пациентов и хорошо переносится [6].

По данным Британского общества ревматологов, ЭТЦ является наиболее безопасным препаратом, по сравнению с мАТ, в отношении риска развития внутриклеточных бактериальных инфекций, включая туберкулез [7]. Короткий период полувыведения препарата обуславливает его неспособность влиять на туберкулезную гранулему и высвобождать микобактерию. Поэтому у больных активным СпА ЭТЦ является препаратом выбора среди других ингибиторов ФНО при наличии в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза и/или у пациентов с положительным Диаскинтестом [8].

ЭТЦ, как наиболее безопасный препарат из группы анти-ФНО, разрешен к применению у детей с 2 лет с ювенильным идиопатическим полиартритом и у детей с 6 лет с хроническим тяжелым псориазом. ЭТЦ представляет собой растворимый человеческий рецептор к ФНО, возможно, поэтому переносимость ЭТЦ несколько лучше по сравнению с мАТ к ФНО. Известно, что с возрастом пациентов с ревматическими заболеваниями коморбидность нарастает, что вызывает определенные трудности при лечении пожилых больных АС ингибиторами ФНО α , при этом может обсуждаться предпочтительное назначение ЭТЦ, хотя данные литературы отсутствуют [9].

Имеются данные о позитивном эффекте ЭТЦ в отношении энтезисов, в частности, об успешном опыте введения ЭТЦ в область энтезисов при стойком, торпидном к стандартной терапии энтезите пяток [10]. Эффективность ЭТЦ при увеитах различается в разных исследованиях, но в основном авторы демонстрируют большую эффективность мАТ в отношении частоты и выраженности обострений увеита. В отечественном исследовании А.А. Годзенко и соавт. [11] было показано, что число больных без обострений увеита наблюдалось чаще при лечении ЭТЦ (63%), по сравнению с адалимумабом (АДА; 46%) и ИНФ (40%).

Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность длительной терапии ЭТЦ у больных с аксиальными СпА (акСпА), уделив особое внимание переносимости препарата у больных с положительной туберкулиновой пробой или отягощенным анамнезом по туберкулезу, а также у больных пожилого возраста с коморбидными заболеваниями.

Материал и методы

В наблюдение включены 60 пациентов с достоверным диагнозом АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. [12]) или акСпА (критерии ASAS 2009 г. [13]), у которых проводилось длительное (≥ 1 года) лечение ЭТЦ с оценкой результатов лечения каждые 3 мес по следующим показателям: индексы BASDAI, BASFI, глобальная оценка активности АС, число воспаленных суставов, энтезисов, СОЭ, СРБ. Улучшение определяли по критериям ASAS [14]. Учитывали количество пациентов с 40% улучшением по ASAS, частичной ремиссией, отсутствием эффекта и вторичной неэффективностью. Все пациенты в течение всего периода исследования наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Терапия ЭТЦ впервые назначалась пациентам, у которых, несмотря на проведение стандартной терапии, на протяжении не менее трех последних месяцев сохранялась активная фаза болезни (BASDAI ≥ 4) и имелась выраженная ночная боль в позвоночнике (≥ 4 по числовой ранговой шкале — ЧРШ). Под стандартной терапией понималось ежедневное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в полной суточной дозе (при отсутствии непереносимости этих препаратов), а у пациентов с периферическим артритом — терапия сульфасалазином в суточной дозе 2 г в течение ≥ 4 мес и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК) [15]. Всем пациентам проводилось всестороннее обследование, включавшее рентгенологическое исследование органов грудной клетки и оценку пробы Манту с 2 ТЕ или Диаскинтеста исходно и через каждые 6 мес терапии. В качестве фоновой терапии допускалось применение НПВП, локальное введение ГК.

Первыми пациентами, которым мы назначали ЭТЦ, были больные с потерей эффекта мАТ (ИНФ, АДА), чаще — двух поочередно назначаемых мАТ. В дальнейшем ЭТЦ стал назначаться и как первый ингибитор ФНО α . Эффективность ЭТЦ оценивали в группах: у больных с первичным назначением ЭТЦ и у больных, которым ЭТЦ назначался после мАТ в качестве второго и третьего ингибитора ФНО, а также у больных пожилого возраста (старше 60 лет) и больных с угрозой развития туберкулеза (положительный Диаскинтест, туберкулез в анамнезе). У последних возможность назначения ЭТЦ была подтверждена фтизиатром после тщательного обследования, включая компьютерную томографию (КТ) легких. Больным с положительным Диаскинтестом стандартно проводилась превентивная терапия изониазидом в течение 3 мес (не менее 1 мес до начала терапии). У всех больных каждые 6 мес на фоне терапии ЭТЦ оценивалась динамика Диаскинтеста и рентгенографии легких [16].

Безопасность оценивалась путем учета нежелательных явлений (НЯ); особое внимание обращали на инфекции; проводились регулярный контроль гематологических и биохимических показателей, исходное и контрольное обследование на туберкулез, оценка переносимости с учетом коморбидной патологии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов описательной статистики, для обработки применяли программы Microsoft Office Excel 2010 и SPSS 10.0. Значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты

Медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста всех пациентов ($n=60$) составили 37 [22; 74] лет, средней длительности АС — 14 [4; 26] лет, средней длительности лечения — 3 [1; 5] года. Свыше 3 лет терапия ЭТЦ проводилась у 13 больных, более 4 лет — у 22 больных.

ЭТЦ был первым ингибитором ФНО α у 29 (48%) из 60 больных, при этом у 22 (76%) из них уже через 3 мес достигнута частичная ремиссия, у 7 (24%) больных — улучшение по критериям ASAS40. У одного больного с достигнутым улучшением по критериям ASAS40 на 12-й неделе терапии наблюдалось повышение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 72 ед/л, в связи с чем препарат был отменен. У 31 (52%) больного ЭТЦ был назначен после использования МАТ: ИНФ ($n=24$) или АДА ($n=7$) — в связи с их плохой переносимостью и/или потерей эффекта. При этом ЭТЦ стал вторым анти-ФНО-препаратом у 21 (35%) больных и третьим — у 10 (17%) больных (табл. 1).

На фоне терапии у 21 (68%) больного, переключенного на ЭТЦ после МАТ, отмечено улучшение по ASAS40, у 9 (29%) — частичная ремиссия. Неэффективность отмечалась только у одного больного (3%), у которого ЭТЦ был третьим ингибитором ФНО α (табл. 2). Таким образом, более чем у половины больных (52%) на фоне регулярной терапии ЭТЦ достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS, при этом чаще (76%) при первичном назначении препарата, чем при переключении на ЭТЦ с МАТ (29%; $p=0,002$).

Переносимость ЭТЦ после переключения с МАТ была удовлетворительной, у единичных больных наблюдались сезонные острые респираторные вирусные инфекции. У 3 (10%) больных развился псориаз *de novo*, потребовавший отмены у одного больного через год успешной терапии; у одного пациента (3%) впервые развился увеит (при этом терапия ЭТЦ была продолжена). У одной больной (3%) с АС, ассоциированным с болезнью Крона с потерей эффекта МАТ, ЭТЦ стал третьим анти-ФНО-препаратом, при этом обострения болезни Крона не наблюдалось, однако отмечалось развитие реакции в месте инъекции (гиперемия, зуд кожи), купировавшейся зиртеком, при этом терапия ЭТЦ продолжалась успешно >3 лет. У одного больного (3%) с ювенильным АС на фоне эффективной терапии ЭТЦ в течение 2,5 года появились жалобы на боли в животе, выявлены признаки илеита на колоноскопии (диагноз болезни Крона морфологически не подтвержден), больной продолжает терапию >4 лет.

Снижение дозы ЭТЦ до 25 мг/нед на срок до 6 мес (по социально-экономическим причинам) имело место у двух больных, при этом снижение дозы ЭТЦ не приводило к снижению эффекта. У пяти больных имелись эндопротезы коленных и/или тазобедренных суставов, причем у трех из них эндопротезирование проводилось на фоне регулярной терапии ЭТЦ без послеоперационных осложнений. Несмотря на то что все пациенты были предупреждены о необходимости контрацепции во время лечения ЭТЦ, в четырех семьях родились дети (у одной женщины

и у трех мужчин), причем у мужчин лечение ЭТЦ не прерывалось, беременность у пациентки наступила через 12 мес лечения ЭТЦ, после чего терапия была прервана. Однако при ухудшении состояния пациентка самостоятельно использовала ЭТЦ «по требованию», при этом беременность и роды протекали без осложнений. После завершения лактации терапия ЭТЦ была возобновлена по стандартной схеме.

Анализ терапии этанерцептом у больных спондилоартритами в пожилом возрасте

Отдельно из основной группы была выделена подгруппа из 8 больных с коморбидными заболеваниями, которым лечение ЭТЦ начато в возрасте 60 лет и старше (средний возраст — 64,4 года, средняя длительность АС — 26 лет), для оценки эффективности и переносимости терапии у пожилых больных (табл. 3). ЭТЦ всем был назначен в качестве первого ингибитора ФНО α .

На фоне длительной регулярной терапии ЭТЦ у 6 (75%) больных достигнута частичная ремиссия, улучшение по ASAS40 наблюдалось у 2 (25%) больных. Переносимость ЭТЦ была удовлетворительной; отмен ЭТЦ из-за НЯ не наблюдалось ни у одного пациента. В качестве примера приводим клинический случай.

Больная К., 75 лет. Диагноз: АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия (правосторонний сакроилит III стадии и MPT-спондилит всех отделов позвоночника), активность высокая (BASDAI — 6,1), ФН 2.

Сопутствующие заболевания: ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Стенокардия напряжения, НК 2-й степени. Дислипидемия 2а типа. Пресинкопальные состояния от июня 2012 г. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. СД 2-го типа, средней степени тяжести, компенсация. Бронхиальная астма, компенсированная. Анемия средней степени тяжести смешанного генеза.

Таблица 1 Число больных с переключением на ЭТЦ с других ингибиторов ФНО α

Группа	Число больных, n (%)	Переключение с ИНФ, n	Переключение с АДА, n
Всего	60 (100)	24	7
ЭТЦ — первый ингибитор ФНО α	29 (48)	—	—
ЭТЦ — второй ингибитор ФНО α	21 (35)	21	0
ЭТЦ — третий ингибитор ФНО α	10 (17)	3	7

Таблица 2 Ответ на терапию ЭТЦ по критериям ASAS

Оценка эффективности	ЭТЦ — первый ингибитор ФНО α ($n=29$)	Переключение на ЭТЦ ($n=31$)
Улучшение по ASAS >40%, n (%)	7 (24)	21 (68)
Частичная ремиссия, n (%)	22 (76)	9 (29)
Отмена, n (%)	1 (3) — гепатотоксичность	1 (3) — отсутствие эффекта (ЭТЦ — третий препарат)

С 40 лет — болевой синдром в позвоночнике (все отделы) с некоторым ограничением движений, проводилось санаторно-курортное лечение, массаж. В сентябре 2008 г. впервые появились боль в мышцах плечевого и тазового пояса, артралгии правого голеностопного сустава. В январе 2009 г. при плановом обследовании выявлено повышение СОЭ до 50 мм/ч, Hb — 109 г/л, установлен диагноз ревматической полимиалгии, назначен метипред 6 мг/сут — без существенного эффекта. Проводилось лечение: диклофенак парентерально трижды, внутрисуставное введение гентамицина, гидрокортизона, кеналога, увеличение дозы метипреда до 16 мг/сут в течение 1 мес, с постепенным снижением до 2 мг/сут и приемом в течение 3 лет. В 2011 г. — эпизод энтезита пяток, острого увеита слева. С марта 2012 г. — обострение заболевания в виде несимметричного поражения плечевых суставов, боли в нижней части спины, тазобедренных суставах. При обследовании — повышение СОЭ до 50 мм/ч, уровня СРБ — до 49,47 мг/л, снижение Hb до 83 г/л. С июня 2012 г. доза метипреда увеличена до 12 мг/сут. Отмечались недостаточный эффект и плохая переносимость НППВ — АГ, отеки голеней.

При осмотре: артрит правого акромиально-ключичного сустава. Энтезиты стоп. Боли и ограничение движений правого плечевого и тазобедренных суставов, большие слева. Болезненность при пальпации грудного отдела позвоночника. Сглажен поясничный лордоз. Тест Шобера — 4 см, боковые наклоны — 8–9 см. Дыхательная экскурсия — 3 см, Расстояние «затылок–стена» — 0 см, BASDAI — 6,1, BASFI — 6,5.

Данные исследований: рентгенография шейного отдела позвоночника в боковой проекции — лордоз сглажен, множественные синдесмофиты передних, задних углов тел позвонков, ретролистез тел СIII. Рентгенография костей таза: распространенный остеопороз костей, правосторонний сакроилиит III стадии, частичный анкилоз сустава. Тазобедренные суставы: суставные щели сужены с двух сторон, суставные поверхности ровные, протрузии бедренных головок в вертлужные впадины. МРТ грудного отдела позвоночника (режимы T1 и STIR): распространенные воспалительные изменения в виде переднего и заднего спондилита. СОЭ — 25 мм/ч, СРБ — 16 мг/л.

Больной назначена терапия ЭТЦ в дозе 50 мг 1 раз в неделю — с хорошим эффектом и удовлетворительной переносимостью. Несмотря на нерегулярность терапии по объективным причинам (лечилась с перерывами по 3–4 мес), через год получено 40% улучшение по критериям ASAS. Что примечательно, на фоне терапии ЭТЦ пациентке удалось отменить преднизолон и ингаляционные стероиды.

Приведенные данные свидетельствуют о хорошем эффекте и переносимости ЭТЦ у больных СПА в пожилом возрасте с тяжелой коморбидностью.

Анализ переносимости этанерцепта у больных спондилоартритами с перенесенным туберкулезом легких и/или латентным туберкулезом

Мы проанализировали эффективность и безопасность длительной терапии ЭТЦ у 9 больных активным СПА с туберкулезом в анамнезе ($n=5$) и исходно положительным Диаскинтестом ($n=4$). Возможность лечения больных ЭТЦ подтверждена фтизиатром после тщательного обследования больных (КТ легких, консультация фтизиатра). Больным с положительным Диаскинтестом проводилась превентивная терапия изониазидом не менее 1 мес до начала лечения ЭТЦ и 2 мес после. Средний возраст больных составил 46 (от 23 до 72) лет, HLA-B27 выявлен у 100% больных. Шести больным ЭТЦ был назначен в качестве первого ингибитора ФНО α ; у двух больных на фоне терапии ИНФ наблюдался туберкулез легких, а у третьего — вираж Диаскинтеста. Этим трем больным ЭТЦ был назначен в качестве второго ингибитора ФНО α . Средняя длительность лечения ЭТЦ на момент анализа составила 3 года (от 1 года до 5 лет; табл. 4).

У всех больных переносимость ЭТЦ была хорошей: случаев обострения латентного туберкулеза не наблюдалось. У одного больного после излеченного инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого, развившегося на фоне терапии ИНФ, проводится успешная терапия ЭТЦ длительностью >5 лет, анамнез заболевания которого представлен в следующем клиническом наблюдении.

Больной Ч., 1983 г. р. Диагноз: АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия (двусторонний сакроилиит 4-й степени, множественные синдесмофиты, анкилоз дугоотростчатых суставов в шейном отделе, фиксированный шейно-грудной кифоз), двусторонний коксит (состояние после эндопротезирования левого тазобедренного сустава от 2009 г.), деструктивный артрит левого плечевого сустава с ретрактивным капсулитом, энтезопатии, активность высокая (BASDAI — 4,8), ФН 2.

Заболел в 14-летнем возрасте, принимал различные НППВ в максимальных дозах, сульфасалазин 2 г/сут, проводились локальная и системная терапия ГК, курсы массажа, физиотерапии, лечебной физкультуры, неоднократно — стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В 2006 г. в связи с высокой активностью заболевания начата терапия ИНФ, произведено 5 инфузий по схеме в дозе 5 мг/кг — с выраженным положительным эффектом, однако в августе

2006 г. был выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого. После проведения 10-месячного курса противотуберкулезной терапии констатировано клиническое излечение туберкулеза с остаточными фиброзными изменениями в верхней доле справа. С апреля 2011 г. проводится успешная терапия ЭТЦ (получено улучшение по критериям ASAS >40%). Длительность терапии ЭТЦ — свыше 5 лет. Больной находится под наблюдением в МГНЦ борьбы с туберкулезом, клинических и рентгенологических признаков активного туберкулеза не выявлено.

Таблица 3 Коморбидные заболевания у пожилых больных АС

Пациент, возраст	Заболевания
Р., 62 года	Аортальная недостаточность как проявление основного заболевания, аортит в анамнезе
Ч., 65 лет	Туберкулез легких в анамнезе (в 35 лет прооперирован), ХБП II стадии
Н., 62 года	Амилоидоз как осложнение основного заболевания, ХБП III стадии
К., 75 лет	СД 2-го типа. ИБС с НК 2-й степени. АГ III стадии. Бронхиальная астма
П., 61 год	АГ II стадии. Хронический пиелонефрит
Н., 63 года	АГ II стадии. ИБС
В., 60 лет	АГ II стадии. Ожирение
М., 67 лет	СД 2-го типа

Таким образом, у больных активным СпА ЭТЦ может служить препаратом выбора среди других ингибиторов ФНО α при наличии в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза и/или положительном Диаскинесте.

Обсуждение

Результаты нашего наблюдения показывают, что длительная терапия ЭТЦ высокоэффективна у преобладающего большинства больных с активным АС. Более чем у половины наблюдавшихся нами пациентов хороший лечебный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: у 52% больных была достигнута и сохранялась частичная ремиссия по критериям ASAS, у 47% больных — улучшение по критериям ASAS40, т. е. в течение длительной терапии почти у всех пациентов сохранялся стойкий положительный эффект ЭТЦ. Сходные данные о высокой эффективности ЭТЦ получены в исследовании J.C. Davis и соавт. [1], в котором больные АС находились на непрерывной терапии ЭНЦ до 192 нед, и уже через 2 нед терапии получены достоверные различия по критериям ASAS в группах ЭТЦ и плацебо ($p < 0,01$). Стойкий положительный ответ на фоне терапии ЭТЦ сохранялся в течение всех 192 нед, причем 40% улучшение по критериям ASAS было достигнуто у 69% пациентов. Пациенты, получавшие ЭТЦ, достигали улучшения BASDAI $> 50\%$ и сохраняли эффективность на протяжении 4 лет, как и 44% пациентов с частичной ремиссией. Было показано, что лечение ЭТЦ снижает уровень активности АС по всем четырем основным проявлениям болезни (боль, функция, воспаление, оценка пациентом) [1, 2]. В исследовании X. Baraliakos и соавт. [3] был продемонстрирован устойчивый эффект длительного (> 7 лет) применения ЭТЦ: стабильная эффективность по всем критериям улучшения АС была получена у 62% пациентов, частичная ремиссия по критериям ASAS — у 31,3% пациентов, низкая активность по ASDAS — у 43,8% пациентов, сохранение BASDAI < 3 и умеренной активности по ASDAS — у 68,8% пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. A. Calin и соавт. [17] показали, что на фоне терапии ЭТЦ быстро достигается 20% улучшение по критериям ASAS, которое сохраняется во всех временных точках, а также значимо улучшаются показатели подвижности во всех отделах позвоночника при распространенном АС [22]. J. Brandt и соавт. [4] продемонстрировали стабильное уменьшение активности заболевания при повторном (при перерыве в терапии ЭТЦ до 1 года) введении препарата, что имеет важное значение в терапии АС.

Известно, что лечение вторым ингибитором ФНО α считается эффективным, если через 3 мес после переключения пациентов получено 50% улучшение по BASDAI [18]. По данным нашего наблюдения, у 68% больных, переключенных на ЭТЦ после МАТ (ИНФ или АДА), отмечено 40% улучшение по критериям ASAS, у 29% — частичная ремиссия. Переключение на ЭТЦ может быть хорошим терапевтическим выбором для пациентов с АС с неэффективностью или непереносимостью ИНФ. ЭТЦ после потери эф-

фекта ИНФ восстанавливает клинический ответ у большинства пациентов и хорошо переносится [6]. Наши данные также демонстрируют, что при переключении на ЭТЦ с МАТ почти у трети больных (29%) на фоне регулярной терапии ЭТЦ достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS.

В нашем наблюдении снижение дозы ЭТЦ до 25 мг/нед (по объективным причинам) имело место у двух больных, при этом снижение дозы ЭТЦ не приводило к снижению эффекта, что совпадает с данными F. Cantini и соавт. [19], которые выявили сопоставимый клинический ответ при применении ЭТЦ в пониженной дозе: 86% пациентов с АС на фоне терапии ЭТЦ 50 мг 1 раз в 2 нед сохраняли клиническую ремиссию при отсутствии статистически значимой разницы с группой стандартного дозирования.

По опубликованным данным регистра ATTRA было показано, что отмена терапии вследствие неэффективности наблюдается у меньшего числа пациентов, получающих ЭТЦ, в сравнении с МАТ [20]. В нашем исследовании только у одного больного (3%) потребовалась отмена ЭТЦ из-за неэффективности, но он использовался в качестве третьего препарата после МАТ (ИНФ и АДА). V. Nell-Duxneuner и соавт. [21] продемонстрировали более высокую приверженность пациентов терапии ЭТЦ в течение 2 лет в сравнении с МАТ (АДА и ИНФ). Иммуногенность может быть одной из возможных причин различий устойчивой эффективности, увеличения дозы и воспроизводимой эффективности между растворимыми рецепторами ФНО α и анти-ФНО α МАТ, так как последние обладают большей иммуногенностью. В российском исследовании по изучению роли иммуногенности ИНФ в терапии АС антилекарственные антитела (АЛА) к ИНФ были выявлены у 52% больных, при этом у больных с потерей эффекта они встречались достоверно чаще, чем у остальных больных (67 и 37% соответственно, $p < 0,05$) [22]. По данным S. Arends и соавт. [5], терапия ЭТЦ не приводит к образованию антител к препарату, которые могли бы вести к потере эффекта ЭТЦ у больных АС [5]. В исследовании F.B. Vincent и соавт. [23] было показано, что ЭТЦ является наименее иммуногенным препаратом по сравнению с другими ингибиторами ФНО α , так как при его использовании получена самая низкая распространенность АЛА. При этом на фоне терапии МАТ было выявлено, что имеется взаимосвязь между синтезом АЛА и эффективностью и переносимостью препарата, однако ЭТЦ при длительной терапии хорошо переносится и сохраняет свою эффективность, так как

Таблица 4 Исходная характеристика больных с риском активации туберкулеза

Показатели	Больные с активным СпА (n=9)	
Средний возраст, годы	46 (от 30 до 72)	
HLA-B27 «+», n (%)	9 (100)	
ЭТЦ — первый препарат, n (%)	6 (67)	
ЭТЦ — второй препарат, n (%)	3 (33)	
	n=1	n=2
	Выраж Диаскинеста на фоне ИНФ	После излеченного туберкулеза легкого, развившегося на фоне терапии ИНФ
Средняя длительность терапии ЭТЦ, годы	3 (от 1 до 5)	

АЛА не являются нейтрализующими. М.К. de Vries и соавт. [24] показали, что концентрация ЭТЦ в сыворотке не взаимосвязана с клиническим ответом. У некоторых пациентов, получавших ЭТЦ, в сыворотке были обнаружены антитела к препарату. При этом антитела не были нейтрализующими и обычно представляли собой временное явление. Не было обнаружено корреляции между образованием АЛА и клиническим ответом или НЯ. У пациентов, получавших ЭТЦ в зарегистрированной дозировке в ходе клинических исследований на протяжении периода до 12 мес, суммарная частота появления антител к препарату была низкой и составила приблизительно 2–9,7%.

По данным А.В. Gottlieb и соавт. [25], ЭТЦ обладает хорошим профилем безопасности. J.C. Davis и соавт. [2] продемонстрировали низкую частоту НЯ и сопоставимую с плацебо частоту серьезных инфекций при длительном применении ЭТЦ. Данные исследования EMBARK демонстрируют низкую частоту серьезных НЯ на фоне лечения ЭТЦ и отмены терапии [26]. Это подтверждается данными нашего исследования, в котором отмена ЭТЦ из-за НЯ потребовалась только двум больным (3%), а также были продемонстрированы высокая эффективность и удовлетворительная переносимость препарата у пожилых больных. Полученные нами данные подтверждают, что у больных активным СпА ЭТЦ наиболее безопасен среди ингибиторов ФНО α в отношении риска реактивации туберкулеза при наличии в анамнезе перенесенного ранее туберкулеза и/или имеющегося латентного туберкулеза. В исследовании Е.М. Kim и соавт. [27] была также выявлена низкая частота развития туберкулеза на фоне терапии ЭТЦ в сравнении с терапией МАТ (ИНФ и АДА). В нашем наблюдении были выявлены единичные случаи развития псориаза *de novo*, потребовавшего отмены ЭТЦ у одного больного, а также присоединение увеита на фоне терапии ЭТЦ у одного пациента, что может быть не связано с проводимой терапией, а служить проявлениями СпА, развившимися у этих больных в данный период времени. Несмотря на то что

ЭТЦ не используется в терапии воспалительных заболеваний кишечника, у одной нашей пациентки с АС, ассоциированным с болезнью Крона, обострения кишечных проявлений на фоне терапии ЭТЦ не наблюдалось. Это подтверждается данными исследования J.C. Davis и соавт. [1], где была получена низкая частота обострений внесуставных проявлений АС.

Заключение

Таким образом, ЭТЦ у больных АС приводит к быстрому и стабильному снижению активности болезни и улучшению функции. Снижение активности болезни при продолжении терапии ЭТЦ устойчиво на протяжении 5 лет. Более чем у половины больных (52%) на фоне регулярной терапии ЭТЦ достигнута частичная ремиссия по критериям ASAS, при этом чаще (76%) при первичном назначении препарата, чем при переключении на ЭТЦ с МАТ (29%). Переносимость терапии ЭТЦ удовлетворительная, в том числе после переключения с МАТ. У больных СпА в пожилом возрасте ЭТЦ высокоэффективен, хорошо переносится и может быть предпочтителен среди других ингибиторов ФНО α . ЭТЦ обеспечивает безопасность в отношении риска развития туберкулеза и является препаратом выбора у больных АС с перенесенным или латентным туберкулезом.

Прозрачность исследования

Данная статья написана по результатам клинического наблюдения за пациентами, находящимися на стационарном и амбулаторном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230–6. doi: 10.1002/art.11325
2. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:346–52. doi: 10.1136/ard.2007.078139
3. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):R67. doi: 10.1186/ar4244
4. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2005;44:342–8. doi: 10.1093/rheumatology/keh475
5. Arends S, Lebbink HR, Spoorenberg A, et al. The formation of autoantibodies and antibodies to TNF- α blocking agents in relation to clinical response in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:661–8.
6. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching From Infliximab to Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Resistant or Intolerant Patients With Ankylosing Spondylitis: Results of a Fifty-Four-Week Study. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):812–6. doi: 10.1002/art.22236
7. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368–76. doi: 10.1002/art.21978
8. Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов ФНО-альфа. Русский медицинский журнал. 2009;17(21):1438–42 [Lukina GV, Sigidin YaA. The risk of developing tuberculosis with the use of TNF-alpha inhibitors. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2009;17(21):1438–42 (In Russ.)].
9. Бочкова АГ. Применение энбрела у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2009;47(6):61–65 [Bochkova AG. Etanercept (enbrel) administration in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(6):61–5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-676
10. Huang Z, Cao J, Li T, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided local injections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients with refractory Achilles enthesitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jul-Aug;29(4):642–9.

11. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами ФНО на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27-30 [Godzenko AA, Bochkova AG, Romyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30
12. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
13. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
14. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:442-52. doi: 10.1136/ard.2005.041137
15. Эрдес ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95 [Erdes ShF. The basic principles of treatment of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):686-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-686-95
16. Перельман МИ, Насонов ЕЛ, редакторы. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО- α у больных ревматическими заболеваниями: Пособие для врачей. Москва; 2008. 40 с. [Perel'man MI, Nasonov EL, editors. *Diagnostika tuberkuleznoi infektsii pri planirovanii i provedenii terapii blokatorami FNO- α u bol'nykh revmaticheskimi zabolevaniyami: Posobie dlya vrachei* [Diagnosis of tuberculosis infection in the planning and treatment of TNF- α blockers in patients with rheumatic diseases: A Manual for Physicians]. Moscow; 2008. 40 p. (In Russ.)].
17. Calin A, Dijkman BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1594-600. doi: 10.1136/ard.2004.020875
18. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):714-20. doi: 10.1093/rheumatology/keq377
19. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biol Target Ther*. 2013;7:1-6. doi: 10.2147/BTT.S31474
20. Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:958-63.
21. Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsics A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 – a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:867-72. doi: 10.5414/CP201707
22. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Урумова ММ и др. Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил. 1):43-8 [Romyantseva OA, Bochkova AG, Urumova MM, et al. Investigation of a role of the immunogenicity of infliximab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):43-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-43-48
23. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545
24. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979
25. Gottlieb AB, Gordon K, Giannini EH, et al. Clinical trial safety and mortality analyses in patients receiving etanercept across approved indications. *J Drugs Dermatol*. 2011;10:289-300.
26. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2014;66:2091-102. doi: 10.1002/art.38721
27. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, et al. Incidence of tuberculosis among Korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2011;38:2218-30. doi: 10.3899/jrheum.110373