

Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПРЕПАРАТ ЭТАНЕРЦЕПТ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Контакты: Яков Александрович Сигидин

Contact: Yakov Aleksandrovich Sigidin sigidiny@gmail.com

Успехи современной генно-инженерной биологической терапии ревматоидного артрита (РА) и ряда других воспалительных ревматических заболеваний во многом связаны с блокированием эффектов главного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α (ФНО α). Этот цитокин существует как в растворимой форме (т. е. его молекулы циркулируют в крови и других биологических жидкостях), так и в виде фиксированных на клеточной мембране трансмембранных молекул. Его основными антагонистами в настоящее время являются инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт; совсем недавно в международную практику введены голимумаб и цертолизумаб пегол. За исключением этанерцепта все эти препараты представляют собой моноклональные антитела к ФНО α .

Этанерцепт (энбрел) занимает особое место в истории антиревматической биологической терапии. Он является первым генно-инженерным препаратом (ГИБП), разрешенным для лечения РА, и первым ГИБП, полностью состоящим из человеческого белка. Его основным компонентом являются 2 молекулы человеческого растворимого рецептора ФНО α , соединенные с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G 1 (IgG 1). Растворимые рецепторы, входящие в состав этанерцепта, при соединении с молекулами ФНО α практически инактивируют этот цитокин, так как препятствуют его взаимодействию с клеточными рецепторами. Без такого взаимодействия многочисленные общие и местные патогенные эффекты ФНО α не могут осуществиться, и вызванный ими воспалительный процесс постепенно угасает. Наличие в структуре препарата Fc-фрагмента человеческого IgG 1 удлиняет период его полувыведения до 70—132 ч. Этанерцепт отличается от моноклональных антител к ФНО α своей способностью нейтрализовать не только ФНО α , но и имеющий, по-видимому, меньшее биологическое значение ФНО β , называемый также лимфотоксином α . Пока не ясно, обуславливает ли данное свойство этанерцепта какие-либо терапевтические преимущества.

Хотя антитела к ФНО α и этанерцепт блокируют эффекты одного и того же цитокина, механизм и результаты этого блокирования имеют важные различия. Антитела к ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб и др.), соединяясь с его мембранными молекулами, вызывают гибель соответствующих клеток посредством апоптоза. В отличие от них этанерцепт не образует прочных комплексов с мембранными молекулами ФНО α , и в результате клетки, несущие эти молекулы (в частности, входящие в состав воспалительных гранул Т-лимфоциты и макрофаги) остаются жизнеспособными. Таким образом, этанерцепт мало влияет на структуру гранул, и это объясняет его недостаточный эффект при тех болезнях, где образо-

вание гранул является морфологической основой патологического процесса — болезни Крона, саркоидоза, синдрома Вегенера. Напротив, в тех ситуациях, где гранулы играют защитную роль, это свойство этанерцепта дает ему явное преимущество перед антителами к ФНО α . Наиболее важно, что такая особенность механизма действия этанерцепта обеспечивает существенно меньший риск развития туберкулеза при лечении этим препаратом: в отличие от инфликсимаба и адалимумаба он не разрушает клетки гранул, ограничивающих микобактерии от окружающих тканей, и тем самым препятствует распространению инфекции.

Основная схема назначения этанерцепта — подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю. Обращает на себя внимание, что увеличение дозы до 50 мг 2 раза в неделю не привело к заметному улучшению результатов. Поэтому доза этанерцепта 50 мг/нед признана оптимальной [1].

Яркий и быстрый лечебный эффект этанерцепта был показан в двойных слепых исследованиях на больших группах больных РА, резистентных к предыдущему назначению классических базисных препаратов [2, 3]. При положительном эффекте этанерцепта клиническое улучшение у большей части больных РА отмечается весьма быстро — в течение первых 2—3 нед лечения. Однако А. Kavanaugh и соавт. наблюдали группу пациентов с РА, у которых результат терапии этим препаратом к 12-й неделе отсутствовал или был незначительным, но к 24-й неделе развилось отчетливое улучшение. Авторы приходят к выводу, что отмена этанерцепта в случае его недостаточной эффективности после 12-недельного назначения была бы преждевременной [4].

В тех случаях, когда монотерапия РА этанерцептом не приводила к достаточному эффекту, результаты лечения могли быть существенно улучшены за счет сочетания с метотрексатом (МТ) [5]. Сообщалось также об успешных комбинациях этанерцепта с другими базисными препаратами — солями золота, сульфасалазином, плаквенилом [6]. Присоединение этанерцепта к монотерапии традиционными базисными средствами приводило к значительно более выраженному снижению уровня аутоантител (РФ и АЦЦП) и к параллельному уменьшению клинических проявлений активного РА [7]. В двойном слепом 24-недельном исследовании В. Combe и соавт. с участием 254 больных активным РА было показано, что этанерцепт значительно эффективнее сульфасалазина, но комбинирование этих препаратов не улучшает результаты монотерапии этанерцептом. Таким образом, данная комбинация, в отличие от комбинации этанерцепта и МТ, малоперспективна [8].

В современной реальной клинической практике этанерцепт при РА почти всегда комбинируется с МТ,

хотя в соответствии с официальными инструкциями может применяться и в качестве монотерапии. Существенные преимущества комбинации этанерцепта и МТ были показаны в крупном международном двойном слепом исследовании TEMPO. В него вошли 686 больных активным РА, которые после недостаточно успешного назначения других базисных препаратов (не МТ) были рандомизированно распределены на 3 группы, получавшие монотерапию этанерцептом по 50 мг/нед, или МТ до 20 мг/нед, или их комбинацию. Через 2 года результаты лечения среди получавших комбинацию препаратов были значительно выше, чем в группах монотерапии. Это касалось как уменьшения активности болезни и улучшения функции суставов, так и торможения суставной деструкции. За 2-й год лечения в группе комбинированной терапии признаков прогрессирования РА не регистрировалось. Важно отметить также, что при монотерапии этанерцептом рентгенологическая деструкция суставов прогрессировала достоверно медленнее, чем при монотерапии МТ [9].

Антидеструктивное действие этанерцепта подтверждается также данными высокоразрешающей ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии: было показано, что этанерцепт уменьшает выраженность паннуса и его васкуляризацию [10].

В 2008 г. проведен анализ эффективности и переносимости этанерцепта у больных РА при его длительном — до 10 лет — назначении в Северной Америке и Европе. В анализ были включены 2054 пациента, лечившихся суммарно в течение 9763 пациенто-лет. Результаты свидетельствовали о высоком уровне эффективности и безопасности препарата. 35—43% пациентов в североамериканских исследованиях продолжали получать этанерцепт после 9 лет лечения. Частота серьезных побочных эффектов и серьезных инфекций достоверно не отличалась от результатов контрольных групп. То же относилось к общей частоте злокачественных заболеваний, но лимфомы при назначении этанерцепта встретились в 3,53 раза чаще. Оппортунистические инфекции регистрировались редко. Среди получавших этанерцепт умерло 63 человека, что меньше ожидавшегося показателя (107 человек) [11].

Большой интерес для оценки места этанерцепта в реальной клинической практике представляет исследование N. Feltelius и соавт., которые проанализировали результаты лечения данным препаратом всех шведских больных РА, получавших его в течение 2 лет. После истечения этого периода лечения из 517 проанализированных больных отчетливое улучшение было отмечено у 38,5%, умеренное — у 47%. У 14,5% улучшения не было. Полное отсутствие активности РА после лечения этанерцептом наблюдалось у 26,6% больных, что свидетельствует о высоком лечебном эффекте препарата. В то же время обращает на себя внимание то обстоятельство, что среди пациентов с явным клиническим улучшением (по сравнению с исходным состоянием) у большинства сохранялись признаки средней или высокой активности болезни [12].

Этанерцепт оказал также заметный противовоспалительный эффект при непосредственном введении в воспаленные суставы. При сравнении результатов введения этанерцепта и глюкокортикоидов в крупные суставы больных РА оказалось, что эффект этих препаратов существенно не различался [13].

Большое внимание привлекает терапевтический потенциал этанерцепта при раннем РА. При сопоставлении эффектов этанерцепта и основного традиционного базисного препарата — МТ — у больных ранним РА было установлено явное преимущество этанерцепта, который, в отличие от МТ, выраженно тормозил развитие костных эрозий [14]. Р. Emery и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании СОМЕТ сравнили результаты монотерапии МТ (до 20 мг/нед) и комбинированного назначения этанерцепта (по 50 мг/нед) и МТ у пациентов с ранним РА (длительностью от 3 до 24 мес) в течение года. Среди них преобладали тяжелые больные, у 487 DAS 28 превышал 5,1. После года лечения среди получавших только МТ ремиссии развились у 28% и рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 59%. В группе лечившихся этанерцептом в сочетании с МТ соответствующие показатели оказались значительно выше и составили 50 и 80% соответственно [15]. Кроме того, через год наблюдения у больных, получавших комбинацию этанерцепта и МТ, показатели трудоспособности оказались достоверно выше, чем при монотерапии МТ [16].

Таким образом, включение этанерцепта в терапию раннего РА достоверно увеличило вероятность достижения основной цели современного лечения РА — ремиссии и прекращения суставной деструкции.

Высокий лечебный эффект и очень хорошую, не отличающуюся от плацебо переносимость обнаружил этанерцепт также у детей с ювенильным РА [17]. В педиатрической практике этот препарат обычно назначается по 0,4 мг/кг (максимум по 25 мг на одно введение) 2 раза в неделю подкожно. Имеются данные о столь же высокой эффективности дозы 0,8 мг/кг (максимум 50 мг) при ее назначении один раз в неделю.

Единичные попытки назначения этанерцепта больным РА с синдромом Фелти не привели к успеху.

В связи с существованием нескольких ингибиторов ФНО α возникают очень важные вопросы их сравнительной эффективности и переносимости. Большинство авторов считают 3 основных ингибитора ФНО α (инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) приблизительно равными по своей эффективности у больных РА [18]. В то же время хорошо известно, что в ряде случаев замена одного из этих препаратов на другой может существенно улучшить эффективность или переносимость.

Несколько в большем числе работ отмечены в подобных ситуациях преимущества этанерцепта. Так, D. Malone и B. Ortmeier на основании анализа сравнительной эффективности и стоимости этанерцепта и инфликсимаба в сочетании с МТ у резистентных к традиционной базисной терапии больных РА пришли к выводу, что этанерцепт по этим показателям существенно превосходит инфликсимаб [19]. Р. Nagaoui и соавт. нашли, что среди их больных РА, лечившихся инфликсимабом, у 72% наблюдалось отсутствие эффекта, а у 16% — непереносимость. После перевода этих пациентов на терапию этанерцептом было зарегистрировано отчетливое улучшение через 6 и 12 нед [20]. A. Singh и H. Nab провели метаанализ 15 исследований, оценивавших результаты 21 курса лечения РА различными базисными препаратами. Они нашли, что эффективность инфликсимаба, адалимумаба и лефлуномида была одинаковой (существенное улучшение у 51,9—56,6% больных), а этанерцепта — достоверно выше (у 69,5—72,6%) [21].

М. Buch и соавт. проанализировали результаты назначения этанерцепта 95 больным РА, у которых инфликсимаб был отменен из-за неэффективности (в том числе вторичной) или непереносимости. Через 12 нед после перевода на этанерцепт у 61% пациентов отмечалось умеренное или значительное улучшение по критериям EULAR. Примечательно, что ни у одного из 23 больных, отменивших инфликсимаб вследствие плохой переносимости, этанерцепт не вызвал побочных эффектов [22].

В редких случаях удается найти реальные патогенетические обоснования для объяснения преимуществ одного ингибитора ФНО α перед другим. Демонстративное наблюдение приводят М. Buch и соавт. [23]. Больная тяжелым РА была полностью резистентна к длительному (6 мес) назначению высоких доз инфликсимаба и МТ. В то же время назначение обычных доз этанерцепта уже через 3 мес привело к яркому клинико-лабораторному улучшению и в последующем к стойкой ремиссии. Авторы полагают, что в развитии патологического процесса у этой пациентки основную роль играл не ФНО α , а привлекающий внимание ФНО β (лимфотоксин α). Как уже указывалось, этанерцепт нейтрализует оба типа ФНО, в отличие от инфликсимаба, не влияющего на активность ФНО β . Действительно, при биопсии синовиальной оболочки данной больной в покровном и подпокровном слоях были обнаружены и ФНО α , и ФНО β .

W. Kievit и соавт. проанализировали результаты терапии больных РА, включенных в соответствующий Голландский регистр с февраля 2003 г. по август 2007 г. без какой-либо рандомизации и лечившихся антагонистами ФНО α не менее 1 года. Среди 707 пациентов 41% получали этанерцепт, 38% — адалимумаб и 21% — инфликсимаб. К концу 1-го года терапии по клинической эффективности и финансовым затратам этанерцепт и адалимумаб были приблизительно равны между собой, но явно превосходили инфликсимаб [24].

Возможность длительного назначения этанерцепта по сравнению с инфликсимабом оказалась значительно выше. Через 3 года после начала лечения монотерапию этанерцептом продолжали получать 68,7% пациентов, а этанерцепт в сочетании с МТ — 85,4%. Для инфликсимаба соответствующие цифры составили 27,9 и 51,8%, т. е. оказались достоверно меньше [25].

Сфера применения этанерцепта не ограничивается РА. В двойных слепых испытаниях продемонстрирован достоверный терапевтический эффект этанерцепта при анкилозирующем спондилоартрите (АС) [26]. Клиническое улучшение относилось ко всем проявлениям заболевания, включая увеит [27], хотя имеются указания на более выраженное подавление увеита инфликсимабом и адалимумабом [28].

Значительное улучшение как суставных, так и кожных проявлений было отмечено в результате назначения этанерцепта больным с псориазом и псориатическим артритом, в том числе в двойном слепом исследовании [29, 30].

За последние годы все чаще проводятся исследования эффективности этанерцепта при других заболеваниях, в развитии которых можно ожидать патогенетическое участие ФНО α . Препарат был с успехом применен при синдроме Стилла у взрослых, хотя улучшение, как и при назначении инфликсимаба, бывает менее ярким, чем у больных РА [31]. Хороший эффект описан также при ре-

зистентном к обычной терапии дерматомиозите/полимиозите [32].

J. Fresko и G. Mat изучили эффект этанерцепта при синдроме Бехчета в двойном слепом исследовании, в котором участвовало 40 больных. Достоверно уменьшилось количество язв во рту, а также узловых и папуло-пустулезных кожных поражений. Язвенные поражения гениталий и артрит, встретившиеся у небольшой части пациентов, не обнаружили положительной динамики. Не изменились и показатели патергии [33].

Существуют единичные описания очень яркого лечебного эффекта этанерцепта у больной с сочетанием относительно резистентного к терапии РА и тяжелого рецидивирующего полихондрита с симптомами невралгии тройничного нерва и у больного с тяжелым хроническим подагрическим артритом, устойчивым к назначению диклофенака, колхицина, метилпреднизолона и опиоидов. При назначении этанерцепта больным с первичным синдромом Шегрена клинические проявления собственно «сухого синдрома», функция экзокринных желез и их гистологические изменения не улучшились [34].

Переносимость этанерцепта у большинства пациентов хорошая. Наиболее частыми побочными эффектами бывают умеренные воспалительные реакции в области подкожных инъекций, общее недомогание, нетяжелые инфекции дыхательных и мочевыводящих путей. При этом на развитие инфекций в большей степени, чем данный препарат, могут влиять иные осложняющие факторы — тяжесть РА, сопутствующие заболевания и терапия другими иммунодепрессивными лекарствами. Переносимость этанерцепта у пациентов старше 65 лет была такой же, как у лиц более молодого возраста [35].

Очень актуален вопрос о сравнительной оценке переносимости и безопасности различных ингибиторов ФНО α . В опубликованном недавно очень большом обзоре контролируемых исследований ГИБП при РА авторы подчеркивают, что переносимость этанерцепта лучше, чем переносимость анакинры, адалимумаба и инфликсимаба [36].

T. Bongartz и соавт. провели метаанализ 9 рандомизированных клинических испытаний, сопоставив общую частоту онкологических болезней у 2244 больных РА, лечившихся этанерцептом не менее 12 нед, и 1072 пациентов с РА, не получавших ингибиторы ФНО α . Различия между этими показателями оказались недостоверными [37]: частота злокачественных заболеваний при лечении этанерцептом составила 10,47 на 1000 пациенто-лет, а в контрольной группе — 6,66 на 1000 пациенто-лет. В то же время в крупном исследовании X. Mariette при сопоставлении результатов назначения этанерцепта и моноклональных антител к ФНО α было установлено, что риск развития лимфом у больных, лечившихся этанерцептом, существенно ниже. Стандартизованный показатель частоты возникновения лимфом (SIR) у получавших инфликсимаб составил 3,6, адалимумаб — 4, а этанерцепт — только 0,9. Таким образом, в отличие от моноклональных антител к ФНО α , этанерцепт не мог рассматриваться как независимый фактор риска развития лимфом [38].

Опасность заболевания туберкулезом при лечении этанерцептом по сравнению с применением антител к ФНО α (инфликсимаба и адалимумаба) оказалась минимальной. Как уже указывалось, это объясняется тем, что, в отличие от указанных антител, данный препарат не раз-

рушает клетки туберкулезной гранулемы, отграничивающей микобактерии от окружающих тканей. Кроме того, он не ингибирует активацию гена интерферона γ и соответственно не угнетает продукцию данного цитокина в такой степени, как это свойственно инфликсимабу [39]. Поэтому способность макрофагов убивать микобактерии, стимулируемая интерфероном γ , в результате терапии этанерцептом существенно не тормозится. F. Tubach и соавт. показали, что частота развития туберкулеза при лечении этанерцептом на порядок меньше, чем при назначении инфликсимаба и адалимумаба [40].

S. Seong и соавт. нашли, что по сравнению с общей южнокорейской популяцией риск заболевания туберкулезом для больных РА, лечившихся инфликсимабом, возрастает в 30 раз. В то же время при назначении этанерцепта развития туберкулеза не было зарегистрировано ни в одном случае [41]. Среди 960 португальских пациентов, лечившихся ингибиторами ФНО α , туберкулез развился при терапии инфликсимабом у 1,5% больных, адалимумабом — у 2,3%, этанерцептом — всего у 0,3% [42]. При назначении этанерцепта по сравнению с лечением антителами к ФНО α , в частности инфликсимабом, значительно реже регистрировались не только туберкулез, но и другие оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная, гистоплазмоз, листереллез, пневмоцистоз, аспергиллез и др.) [43].

В очень редких случаях этанерцепт, как и другие ингибиторы ФНО α , способен стимулировать возникновение аутоиммунных синдромов — острой дискоидной волчанки, подострой кожной красной волчанки, миастении. В отдельных работах сообщалось о весьма серьезных причинах отмены этого препарата, в том числе о раке [6].

Имеются яркие конкретные примеры лучшей переносимости этанерцепта по сравнению с другими ингибиторами ФНО α . Так, G. Thieffn и соавт. описали больного анкилозирующим спондилоартритом, у которого на фоне назначения инфликсимаба развился острый токсический гепатит, подтвержденный гистологически. После отмены инфликсимаба признаки печеночной патологии исчезли, и пациент в течение 2 лет с успехом лечился этанерцептом без каких-либо проявлений гепатотоксичности [44].

Несмотря на полностью человеческую структуру молекулы этанерцепта, у части пациентов вырабатываются антитела к нему, но по сравнению с другими ингибиторами ФНО α они обнаруживаются значительно реже. Очень существенно, что, в отличие от ситуации при назначении инфликсимаба и адалимумаба, такие антитела не оказывают заметного влияния на эффективность и переносимость этанерцепта [45].

Суммируя изложенные факты, следует признать, что этанерцепт обладает значительным лечебным эффектом и в большинстве случаев очень хорошей переносимостью. Ему принадлежит одно из первых мест в антицитокиновой терапии РА [46]. Принципиальным преимуществом этанерцепта перед моноклональными антителами к ФНО α является тот факт, что его назначение гораздо реже приводит к возникновению оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза. Как уже указывалось, имеются данные об аналогичном преимуществе этанерцепта по отношению к развитию лимфом. Свидетельством признания этанерцепта ревматологическим сообществом служит тот факт, что по частоте применения он в ряде развитых стран опережает другие ингибиторы ФНО α . Его дальнейшее широкое применение в ревматологии не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Weinblatt M.E., Schiff M.H., Ruderman E.M. et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: Results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthr Rheum* 2008;58:1921—30.
- Moreland L.W., Baumgartner S.W., Schiff M.H. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141—7.
- Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1999;130:478—86.
- Kavanaugh A., Klareskog L., van der Heijde D. et al. Improvement in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1444—7.
- Cohen J.D., Zaltini S., Kaiser M.J. et al. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:209—10.
- O'Dell J.R., Petersen K., Leff R. et al. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:213—8.
- Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H. et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:35—9.
- Combe B., Codreanu C., Fiocco U. et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1357—62.
- Van der Heide D., Klareskog L., Rodriguez-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;54:1063—74.
- Hau M., Kneitz C., Tony H.-P. et al. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor α receptor (etanercept). *Ann Rheum Dis* 2002;61:55—8.
- 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;67(Suppl. II):175.
- Feltelius N., Fored C.M., Blomqvist P. et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:246—52.
- Roux C.H., Brocq O., Valerio L. et al. Etanercept versus glucocorticosteroids intra-articular (IA) injections in rheumatoid arthritis (RA): a randomized double blind study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):329—30.
- Genovese M.C., Bathon J.M., Martin R.W. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthr Rheum* 2002;46:1443—50.
- 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 treat-

- ment trial. *Lancet* 2008;Jul 15 (Epub ahead of print).
16. Anis A., Zhang W., Emery P. et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1283—9.
 17. Lovell D., Giannini E., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000;342:763—9.
 18. Hochberg M., Tracy J., Hawkins-Holt M., Flores R. Comparison of efficacy of tumor necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. II):ii13—ii16.
 19. Malone D., Ortmeier B. Cost efficacy of etanercept versus infliximab plus methotrexate in the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 1):340.
 20. Haraoui P.B., Keystone E.C., Thorne J.C. The Canadian biologic observational switchover survey: functional status of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept therapy. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. 1):177—8.
 21. Singh A., Nab H. A meta-analysis of biological response modifiers in the treatment of rheumatoid arthritis for patients failing one or more disease modifying drugs. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. 1):185—6.
 22. Buch M.H., Bingham S.J., Bejanaro V. et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: Outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthr Care Res* 2007;57:448—53.
 23. Buch M.H., Conaghan P.G., Quinn M.A. et al. True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin α ? *Ann Rheum Dis* 2004;63:1344—6.
 24. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumor necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1229—34.
 25. Kristensen L., Geborek P., Saxne T. et al. Adherence to therapy of etanercept and infliximab during first anti-TNF treatment course in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. III):431.
 26. Davis J.C., van der Heijde D., Braun J. et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2003;48:3230—6.
 27. Sieper J., Koenig A.S., Baumgartner S. et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* published online May 21, doi: 10.1136/ard.2008.103192.
 28. Coates I., Mc Gonagle D., Bennett A. et al. Uveitis and tumour necrosis factor blockade in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:729—30.
 29. Mease P., Goffe B., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Lancet* 2000;356:385—90.
 30. Driessen R.J., Boezeman J.B., van de Kerkhof P.C. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Brit J Dermat* 2009;160:670—5.
 31. Fautrel B., Sibilia J., Mariette X. et al. Tumor necrosis factor α blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:262—6.
 32. Efthimiou P., Schwartzman S., Kagen L.J. Possible role for tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2005;65:1233—6.
 33. Fresko J., Mat G. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98—105.
 34. Moutsopoulos N.M., Katsifis G.E., Angelov N. et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjogren's syndrome correlates with failed suppression of tumor necrosis factor α and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1437—43.
 35. Fleischmann R., Baumgartner S.W., Weisman M.H. et al. Long-term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:379—84.
 36. Singh J.A., Christensen R., Wells G. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009.
 37. Bongartz T., Warren F.C., Mines D. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies. A systematic review and individual patient data meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Rheum Dis* 2008;Nov 19 (Epub ahead of print).
 38. Mariette X., Tubach F., Baheri H. et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400—8.
 39. Haider A.S., Cardinale J.R., Whynt J.A. et al. Effects of etanercept are distinct from infliximab in modulating proinflammatory genes in cultivated human leukocytes. *J Invest Derm Symp Proc* 2007;12:9—15.
 40. Tubach F., Salmon D., Ravaut P. et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):52.
 41. Seong S.-S., Choi C.-B., Woo J.-H. Incidence of TB in Korean patients with RA: Effects of RA itself and of TNF blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706.
 42. G.E.A.R. Rheumatoid Arthritis study group. Portuguese society for rheumatology. Tuberculosis in patients treated with anti-TNF-alpha therapy. The Portuguese experience. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):498.
 43. Ruderman E.M., Markenson J.A. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonists therapy. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. 1):172—3.
 44. Thieffn G., Morelet A., Heurguè A. et al. Infliximab-induced hepatitis: Absence of cross-toxicity with etanercept. *Joint Bone Spine*, 2008, Aug 5 (Epub ahead of print).
 45. Aikawa E.N., de Carvalho J.F., Almeida Silva A.C. et al. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;Jun 30 (Epub ahead of print).
 46. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта. *Науч-практич ревматол* 2008;5(прил.):1—20.

Поступила 01.03.10