

Энбрел в лечении псориатического артрита

Т. В. Коротаева
НИИР РАМН, Москва

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов из группы серонегативных спондилоартритов, отличное от ревматоидного артрита (РА), тесно ассоциированное с псориазом. [1,2]. У большинства пациентов с ПсА развивается эрозивный олиго-полиартрит, нередко с признаками костной резорбции, спондилит, теносиновит, энтезит, у трети — дактилит (синоним — воспаление пальца), отсутствует ревматоидный фактор [3,4]. Дактилит обычно возникает в результате одновременного воспаления сухожилий и суставов пальца, клинически проявляется болью, гиперемией, плотным отеком всего пальца, считается прогностически неблагоприятным фактором в плане развития эрозий и остеолита [5,6]. Кроме деструктивного артрита, другими аспектами неблагоприятного влияния ПсА является снижение качества жизни больных, а также повышение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,3 раза по сравнению с популяцией. Не исключено, что это связано с системным воспалением, которое возникает в результате дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [7,8].

В каскаде провоспалительных цитокинов ключевая роль принадлежит фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α), обладающему воспалительной и иммунорегуляторной активностью [9,10]. Этот цитокин синтезируется моноцитами, макрофагами, Т-клетками и обладает широким спектром биологических эффектов. Он повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии, которые участвуют в миграции лейкоцитов в зону воспаления, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландин-ов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности, коллагеназы, стромелизина и желатиназы, индуцирующих хрящевую и костную деструкцию. ФНО- α путем активации факторов транскрипции регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- γ , и провоспалительных хемокинов, а также медиаторов воспаления. Кроме того, воздействуя на гепатоциты, он регулирует острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других острофазовых белков. ФНО- α , индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток, принимает актив-

ное участие в костном ремоделировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез. Показано, что ФНО- α принимает непосредственное участие в развитии псориаза кожи, вызывая активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения. Признание важной роли ФНО- α в патогенезе воспалительных ревматических заболеваний привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на ингибирование этого цитокина, что стало причиной широкого внедрения принципиально нового подхода к лечению хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. ГИБП характеризует высокая специфичность, что обеспечивает селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний и в минимальной степени затрагивает физиологические механизмы функционирования иммунной системы [11,12].

Исходя из особенностей клинической картины ПсА, определены основные терапевтические мишени: периферический артрит, спондилит, дактилит, энтезит, псориаз кожи и ногтей [13]. Согласно международным рекомендациям [14,15,16], лечение ПсА состоит из двух основных направлений: стандартная и терапия ГИБП.

В рамках стандартной терапии широко используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ВСГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат (МТ), сульфасалазин (СФС), лефлуномид (ЛФ), циклоспорин (ЦСП). Однако показано, что перечисленные выше средства способствуют главным образом уменьшению симптомов артрита, не замедляют рентгенологического прогрессирования, а также не обладают достаточной эффективностью в отношении спондилита, энтезопатий, дактилита, а также псориаза кожи и ногтей [17].

ГИБП рекомендуют в случае периферического артрита средней и высокой активности (5 и более болезненных и припухших суставов, наличие эрозий, умеренные или значительные нарушения качества жизни), активного спондилита (функциональные нарушения или BASDAI > 4), генерализованной энтезопатии (функциональные нарушения или вовлечение 2 и более энтезисов), дактилита (эрозивные изменения суставов или функциональные нарушения) в отсутствии эффекта от предшествующей терапии НПВП, ВСГК, одним БПВП или в комбинации.

Кроме того, ГИБП назначают пациентам с наличием факторов неблагоприятного прогноза или деструкций в суставах даже на фоне приема БПВП.

Терапия ГИБП обычно рекомендуется при периферическом артрите, преимущественном поражении позвоночника, генерализованной энтезопатии в случае отсутствия эффекта от предшествующей адекватной терапии [18, 19].

В 2009 г. для лечения ПсА в РФ зарегистрирован новый ГИБП — Этанерцепт (ЭТЦ) (Энбрел, Wyeth Pharmaceuticals, США). Энбрел относится к новому подклассу анти-ФНО препаратов — растворимые рецепторы ФНО

Механизм действия Энбрела

Известно, что на поверхности различных клеток находятся два рецептора, связывающие ФНО- α — мономерные белковые молекулы массой 55 и 75 kDa. Реализация биологической активности ФНО- α наступает с момента контакта цитокина с поверхностными рецепторами. Энбрел представляет собой рекомбинантный растворимый рецептор 75 kDa, сцепленный с частью Fc фрагмента человеческого IgG1 [24]

Противовоспалительный эффект ЭТЦ связан с инактивацией ФНО- α еще до его контакта с поверхностными рецепторами. Кроме прямого влияния, препарат опосредованно модулирует биологические эффекты, связанные с ФНО- α , — влияет на молекулы адгезии, регулирует синтез других провоспалительных цитокинов (например, матриксная металлопротеиназа-3).

Энбрел может вводиться пациентами самостоятельно в дозе 50 мг подкожно 1 раз в неделю или по 25 мг подкожно 2 раза в неделю в режиме монотерапии или в сочетании с БПВП.

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)

Успехи применения ЭТЦ у пациентов с РА [25] инициировали проведение в 2000/2004 гг. двух ключевых РКИ с целью оценки эффективности и безопасности препарата при ПсА.

В первом РКИ 60 больным с активным ПсА и неэффективностью предшествующей терапии НПВП вводили ЭТЦ в дозе 25 мг подкожно 2 раза в неделю или плацебо (ПБ) [26]. Из них 47% больных продолжали прием МТ. Активный ПсА определяли при наличии трех и более болезненных и припухших суставов (ЧБС/ЧПС). Длительность лечения составила 12 недель. Эффективность терапии оценивали в соответствии с общепринятыми критериями ответа на терапию для ПсА (PsARC, ACR 20/50/70), псориаза (PASI 50/75 и изменение целевой псориагической бляшки — Target Lesion Score) и функционального индекса HAQ.

К 12 неделе по критериям PsARC на терапию ответили 87% больных в группе ЭТЦ и 23% в группе ПБ ($p < 0,0001$), ACR 20 — 73%/13% ($p < 0,0001$); ACR 50 — 50%/3% ($p < 0,0001$); ACR 70 — 13%/0% ($p < 0,0001$) соответственно. Причем в основной лечебной группе отмечено быстрое улучшение, уже с 4 недели: 77% оценены как «ответчики» на терапию. К началу терапии у 38 пациентов (в каждой

группе поровну) общая площадь псориагического поражения кожи составила $\geq 3\%$. К 12 неделе улучшение PASI на 50% обнаружено у 42% больных в группе ЭТЦ и у 21% в группе ПБ, изменение PASI на 75% — у 26/0% соответственно. 50% улучшение по Target Lesion Score зафиксировано только в группе Энбрела.

Положительная динамика коснулась и функциональной активности пациентов. Улучшение HAQ к 12 неделе оказалось значимо выше в основной лечебной группе: 64,2 % против 9,9%.

Из 60 рандомизированных пациентов 58 полностью закончили исследование и продолжали лечение ЭТЦ уже в открытой фазе до 6 месяцев (24 недели) [27, 28], результаты которой подтвердили его высокую эффективность по сравнению с ПБ. Необходимо подчеркнуть, что пациенты, ранее принимавшие ПБ, на фоне введения ЭТЦ достигли быстрого улучшения состояния как в отношении суставов, так и со стороны кожи. Ответ по динамике индекса активности псориаза кожи (PASI) в группе ЭТЦ/ЭТЦ и ПБ/ЭТЦ сравнялся и составил 62% через 6 месяцев лечения для каждой. 25% больных, продолжавших прием МТ и 44% — низких доз ГК (не более 10 мг/сут) прекратили сопутствующее лечение на фоне терапии ЭТЦ.

Второе РКИ 3 фазы [29] подтвердило эффективность ЭТЦ в дозе 25 мг подкожно 2 раза в неделю по сравнению с ПБ и, что особенно важно, продемонстрировало способность препарата задерживать рентгенологическую прогрессию, деструкции.

В исследование рандомизировано 205 пациентов с активным ПсА и псориазом, 101 — в группу ЭТЦ и 104 — в группу ПБ. Длительность лечения — 24 недели. Далее пациенты обеих групп продолжали прием ЭТЦ в открытой фазе. Критерии сходны с РКИ [26]. Количество больных, получавших МТ, не отличалось в обеих группах: 42%/43% соответственно.

Влияние ЭТЦ на основные проявления ПсА оценивали через 12 недель (первичная оценка), 24 недели (вторичная оценка) и 48 недель (завершение открытой фазы) на основании критериев ответа на терапию для ПсА [ACR20/50/70, PsARC (число болезненных и припухших суставов 78/76)] и псориаза — [PASI 50/75], динамики индекса функциональной активности HAQ. Рентгенологические изменения фиксировали в кистях и стопах до начала лечения, на 24 неделе и в конце открытой фазы — на 48 неделе. Оценивали динамику модифицированного для ПсА счета Шарпа. Общая характеристика пациентов и основные результаты двух ключевых РКИ представлены в табл. 1 и 2.

Улучшение по PsARC в группе ЭТЦ отмечено уже через 4 недели от начала терапии (56%/24%), к 12 неделе на терапию ответили 72% больных в группе ЭТЦ и 31% пациентов в группе ПБ, через 24 недели — 70%/23% соответственно (рис. 1). Значимых различий по критериям ответа PsARC в

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ СТАРТОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДВУХ КЛЮЧЕВЫХ РКИ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТЦ (ЭНБРЕЛ) ПРИ ПСА

Критерии включения по ЧБС/ЧПС	Р. Mease 2000 ≥ 3 / ≥ 3	Р. Mease 2004 ≥ 3 / ≥ 3
Критерии включения по предшествующей терапии	Неэффективность НПВП/БПВП	Неэффективность НПВП/БПВП
Лечебные группы	ЭТЦ (n=30)	ПБ (n=30)
Возраст (Ме), годы	46,0	43,5
Мужчины, %	53	60
Длительность ПсА, годы	9,0	9,5
Длительность псориаза, годы	19,0	17,5
Число предшествующих БПВП	1,5	2,0
Число больных с МТ, %	47	45
ЧБС (0-78), Ме	22,5	19,0
ЧПС (0-76), Ме	14,0	14,7
НАQ (от 0 до 3), Ме	1,3	1,2

Приведены средние значение и Ме — медианы; ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов.

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТЦ (ЭНБРЕЛ) ПРИ ПСА (ПО ДАННЫМ ДВУХ КЛЮЧЕВЫХ РКИ)

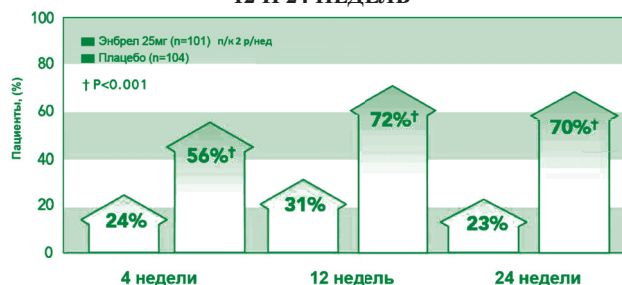
Исследование	Длительность	Ответ на терапию	ЭТЦ	Плацибо
Р. Mease 2000	12 недель	PsARC	26/30(87%)	7/30(23%)
Р. Mease 2004	12 недель		73/101(72%)	32/104(31%)
Р. Mease 2004	24 недели		71/101(70%)	24/104(23%)
Р. Mease 2000	12 недель	ACR20	22/30(73%)	4/30(13%)
Р. Mease 2004	12 недель		60/101(59%)	16/104(13%)
Р. Mease 2004	24 недели		50/101(50%)	14/104(13%)
Р. Mease 2000	12 недель	ACR50	15/30(50%)	1/30(3%)
Р. Mease 2004	12 недель		38/101(38%)	4/104(4%)
Р. Mease 2004	24 недели		37/101(37%)	4/104(4%)
Р. Mease 2000	12 недель	ACR70	4/30(13%)	0/30(0%)
Р. Mease 2004	12 недель		11/101(11%)	0/104(0%)
Р. Mease 2004	24 недели		9/101(9%)	1/104(1%)
Р. Mease 2000	12 недель	НАQ, %улучш.	64,2	9,9
Р. Mease 2004	12 недель		53,5	6,3
Р. Mease 2004	24 недели		54	6
Р. Mease 2000	12 недель	PASI 50	8/19(42%)	4/19(21%)
Р. Mease 2004	24 недели		31/66(47%)	11/62(18%)
Р. Mease 2000	12 недель	PASI75	5/19(26%)	0/30(0%)
Р. Mease 2004	24 недели		5/66(23%)	2/62(3%)
Р. Mease 2004	24 недели	PASI90	4/66(6%)	2/62(3%)
Р. Mease 2004	12 месяцев	Счёт Шарпа	-0,03	+1,00
			(p<0,0001)	(p<0,0001)

группах с и без МТ не обнаружено: ЭТЦ + МТ/ЭТЦ — МТ — 74%/68%; ПБ + МТ/ПБ — МТ 24%/61%.

К 12 неделе в группах ЭТЦ/ПБ по ACR 20 ответили 59%/15% больных, ACR 50 — 38%/4% и ACR 70 — 11%/0% соответственно, независимо от приема пациентами МТ: ЭТЦ + МТ/ЭТЦ — МТ — 76%/69%; ПБ + МТ/ПБ — МТ 33%/30% соот-

Рисунок 1

ОТВЕТ ПО КРИТЕРИЯМ PSARC НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТЦ В ДОЗЕ 25 МГ П/К 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ В ТЕЧЕНИЕ 12 И 24 НЕДЕЛЬ



ветственно. Указанная положительная динамика сохранялась и к 24 неделе: по ACR 20 в основной лечебной группе ответили 50% больных, в группе ПБ — 13%, по ACR 50 — 37%/4% и ACR 70 — 9%/1% соответственно. Необходимо отметить, что после завершения открытой фазы, т. е. через 48 недель от начала терапии количество пациентов, ответивших по критериям ACR 50 не отличалась в группах ЭТЦ/ЭТЦ и ПБ/ЭТЦ и составила 49% /44% соответственно (рис. 2).

У 66 пациентов в группе ЭТЦ и 62 в группе ПБ имелось распространенное псориатическое поражение кожи. К 24 неделе улучшение PASI на 50% обнаружено у 47% больных в основной лечебной

Рисунок 2.

ОТВЕТ ПО КРИТЕРИЯМ ACR50 НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЭТЦ 25 МГ П/К 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ЧЕРЕЗ 24 И 48 НЕДЕЛЬ



группе и у 18% в группе ПБ, на 75% — у 23%/3%, на 90% — у 6%/3% соответственно.

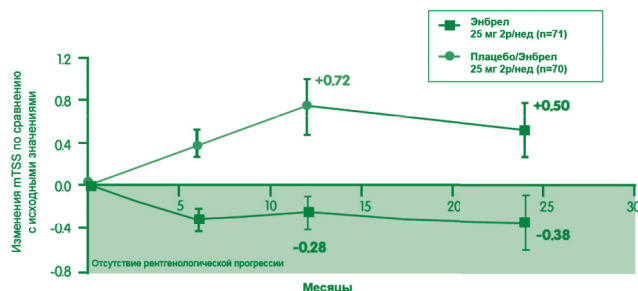
В группе ЭТЦ отмечена положительная динамика НАQ уже к 12 неделе: улучшение на 53,5 % против 6,3% в группе ПБ, к 24 неделе эта тенденция сохранялась — на 54%/6% соответственно (табл. 1 и 2).

В результате исследования показана способность Энбрела задерживать рентгенологическую прогрессию поражению суставов. Если через 1 год терапии среди пациентов, первоначально рандомизированных в основную лечебную группу, усиления рентгенологических деструкций не отмечалось (среднее. изменение значения модифицированного счета Шарпа (mTSS) — 0,28 ед., p<0,0001), то среди рандомизированных в группу ПБ количество эрозий значительно увеличилось (изменение значения mTSS составило +0,72 ед., p<0,0001). Та же тен-

денция сохранялась и через 2 года терапии ЭТЦ: изменение значения mTSS в группе ЭТЦ/ЭТЦ оказалось -0,38, в группе ПБ/ЭТЦ +0,53 (рис. 3).

Рисунок 3

**СРЕДНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗНАЧЕНИЯ
МОДИФИЦИРОВАННОГО ИНДЕКСА ШАРПА (MTSS)
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТЦ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА И 2 ЛЕТ
(ОТКРЫТАЯ ФАЗА)**



Нежелательные явления (НЯ)

В основном ЭТЦ переносился хорошо. У пациентов с ПсА, получавших Энбрел в клинических испытаниях, не было зарегистрировано случаев оппортунистических инфекций. Все остальные показатели по безопасности, включая развитие онкологических и демиелинизирующих заболеваний, были сравнимы с таковым при терапии других нозологий у взрослых.

В первом РКИ не было зарегистрировано ни

одного серьезного НЯ. У 20% наблюдали постинъекционную реакцию в месте введения препарата, которая не требовала прекращения лечения или дополнительной терапии. Во втором РКИ — зарегистрированы 4 серьезных НЯ в группе Энбрела — боль в груди, приступ мочекаменной болезни, синкопе, признаки демиелинизирующего заболевания. В среднем частота серьезных НЯ среди пациентов, получавших Энбрел, была схожа с той, что наблюдалась в группах контроля.

Выводы

По данным двух ключевых РКИ доказано, что Энбрел эффективно влияет на основные клинические симптомы ПсА как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом, достоверно задерживает деструкцию суставов, улучшает функциональную активность больных ПсА и демонстрирует хорошую переносимость.

Внедрение Энбрела в клиническую практику откроет дополнительные возможности в лечении такого серьезного заболевания, как ПсА. Его использование будет способствовать сохранению работоспособности в течение более длительного времени, увеличению средней продолжительности жизни больных ПсА, уменьшению потребности в эндопротезировании суставов, снижению затрат на стандартное лечение больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel S. Veale D., Fitzgerald O. et al. Psoriatic arthritis — emerging concepts. *Rheumatol.*, 2001,40,243-6.
2. Ruderman E. M. Evaluation and management of psoriatic arthritis: the role of biological therapy. *J Am Acad Dermatol.*, 2003,49 (suppl 2A),S125-32.
3. Khan M., Schentag C., Gladman D. D. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol.*, 2003,30,1022-6.
4. Veale D., Rogers S., Fitzgerald O. Classification of subset in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.*, 1994,33,133-8.
5. Oliveri I., Barozzi L., Favaro L. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondyloarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, 1996,39,1524-8.
6. Kane D., Greaney T., Bresnihan B. et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol.*, 1999, 26,1746-51.
7. Hahn B. H, Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun.*, 2007, 28 (2-3), 69-75.
8. Peters M. J., v d Horst-Bruinsma I. E., Dijkmans B. et al. Cardiovascular risk profile of patients with Spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.*, 2004,34,585-92.
9. Mease P. J. Psoriatic arthritis therapy advances. *Curr Opin Rheum.*, 2005,4 (17), 426-32.
10. Mease P. I., Antoni C. E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann Rheum Dis.*, 2005,64 (Suppl 2),78-82.
11. Ritchlin C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheum.*, 2005,17,406-12.
12. Mease P. J. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis.*, 2002, 61,298-304.
13. Kavanaugh A., Ritchlin C. and GRAPPA Treatment Guidelines Committee. Systematic review of treatments of psoriatic arthritis: an evidence based on approach and basis for treatment Guidelines. *J Rheumatol.*, 2006,33(7),1417-21.
14. Kyle S., Chandler D., Griffiths C. E. et al. Guideline for anti-TNF-α in psoriatic arthritis. *Rheumatol.*, 2005, 44, 390-7.
15. Tukiewicz A., Moreland L. Psoriatic Arthritis. Current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum.*, 2007,56(4),1051-66.
16. Gottlieb A., Korman N., Gordon K. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.*, 2008,58(5),851-64.
17. Soriano E., McHugh N. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.*, 2006, 33,1-9.
18. Salvarani C., Oliveri I., Pipitone N. et al. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-α blocking) agents in the treatment in psoriatic arthritis of psoriatic

- arthritis. *Clin Exp Rheum.*, 2006,24, 70-8.
19. Ritchlin C. T., Kavanaugh A., Gladman D. D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.*, pub. online 24 Oct 2008.
 20. Antoni C., Kavanaugh A., Kirkhan B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatological and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.*, 2005,52, 1227-36.
 21. Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K. et al. IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 Trial. *Ann Rheum Dis.*, 2005, 64, 1150-7
 22. Mease P., Gladman D., Ritchlin C. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005,52(10), 3279-89.
 23. Gladman D., Mease P., Rithlin C. et al. Adalimumab improves joint-and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patients-reported outcomes of the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trials (ADEPT). *Ann Rheum Dis.*, 2006, 9, 1-6.
 24. Scallon B., Cai A., Solowski N. et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.*, 2002,301,418-26.
 25. Moreland L. W., Schiff M. H., Baumgartner S. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.*, 1999,130,478-86.
 26. Mease P., Goffe B. S, Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*, 2000,356,385-90
 27. Mease P., Goffe B. S, Metz J. et al. Enbrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis [Abstract]. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43(suppl),S403.
 28. Mease P., Goffe B. S, Metz J. et al. Enbrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis [Abstract]. *Ann Rheum Dis.*,2001, 60,146
 29. Mease P., Kivitz A., Burch F. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.*,2004,50(7), 2264-72.

Поступила 12.10.09