

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта

Е.Л. Насонов

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции составляет около 1% [1], а экономические потери для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца [2]. Изучение РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для расшифровки фундаментальных механизмов развития патологии и совершенствования фармакотерапии других распространенных заболеваний человека (атеросклероз, сахарный диабет типа II, остеопороз и др.), патогенетически связанных с хроническим воспалением [3].

Лечение РА остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины. Подавляющее большинство лекарственных средств, которые определяются как «базисные противовоспалительные препараты» (БПВП), применяются в ревматологии уже более 30 лет [4–6]. Однако только в течение последнего десятилетия были обобщены результаты основных исследований, посвященных оптимизации фармакотерапии РА, во многом соответствующие критериям «медицины, основанной на доказательствах» [7,8]. Это нашло свое выражение в разработке национальных рекомендаций, касающихся тактики ведения пациентов [9]. Наиболее важным итогом проведенных исследований явилась разработка концепции, согласно которой РА является «ургентным» заболеванием, при котором прогноз во многом зависит от проведения активной тщательно контролируемой (tight-control) терапии БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ) [10], начиная с первых месяцев болезни [11–14]. Однако у многих пациентов даже раннее начало моно- или комбинированной терапии традиционными БПВП не всегда замедляет прогрессирование деструкции суставов, даже несмотря на положительную динамику клинических показателей активности воспаления [15,63]. Все это вместе взятое явилось серьезным стимулом для совершенствования подходов к фармакотерапии РА, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития ревматоидного воспаления [16].

Особое значение в патогенезе РА и других хро-

нических воспалительных заболеваний человека придает фактору некроза опухоли (ФНО)- α — наиболее хорошо изученному представителю группы так называемых провоспалительных цитокинов. ФНО- α играет важную роль в инфекционном иммунитете, но рассматривается и как ключевой медиатор воспаления [17,18]. Напомним, что ФНО- α связывается со специфическими мембранными рецепторами с молекулярной массой 55 Kd (CD120a) и 75 Kd (CD120b), которые относятся к трансмембранным рецепторам типа I и экспрессируются на многих клетках, включая полиморфоядерные лейкоциты, эндотелиальные клетки (ЭК), фибробласты, кератиноциты и др. Взаимодействие ФНО- α с рецепторами индуцирует активацию факторов транскрипции NF- κ B, AP-1, которые, в свою очередь, регулируют активность нескольких генов, кодирующих синтез «провоспалительных» медиаторов воспаления и программированную гибель клеток (апоптоз) [18]. ФНО- α проявляет многочисленные «провоспалительные» эффекты (рис 1), которые имеют фундаментальное значение в иммунопатогенезе РА [19].

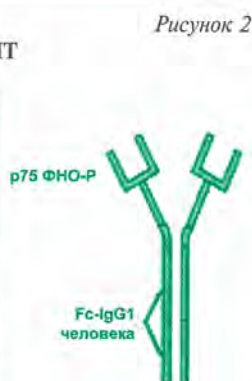
Рисунок 1



Прогресс биологии и медицины в конце XX века расширил возможности фармакотерапии РА [20–22]. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные препараты, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические агенты» («biologics») [23]. К ним в первую очередь относятся ингибиторы ФНО- α , блокирующие биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне (химерные (инфликсимаб) и человеческие (адалимумаб), моноклональные антитела к ФНО- β и этанерцепт (рис. 2), которые рассматриваются как одни из наиболее

ЭТАНЕРЦЕПТ

Молекулярная масса	150 kDa
Специфичность	ФНО/ЛТ
Связывающая активность димера с ФНО α и ЛТ	Ka=10 ¹⁰
Лиганды	рФНО, тмФНО, ЛТ α 3, ЛТ α 2 β 1
Нейтрализующий потенциал	
• рФНО	+++
• тмФНО	++
Диссоциация ФНО-комплекса в присутствии свободного ФНО или рецептора	+
Обратная передача сигнала	+/-
КЗЦ	+/-
АЗКЦ	+/-



эффективных лекарственных средств для лечения РА и некоторых других воспалительных ревматических заболеваний [24-27].

Общая характеристика этанерцепта (ЭТН)

ЭТН представляет собой гибридную молекулу, состоящую из ФНО рецептора (Р) с молекулярной массой 75 kD, соединенную с Fc фрагментом Ig γ человека [28] (рис 2). ЭТН производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в системе с использованием яйцеклеток китайских хомяков. Он состоит из 934 аминокислот и имеет молекулярную массу 150 kDa (рис 1). Димерная структура ФНОР в молекуле ЭТН обеспечивает более высокую аффинность препарата к ФНО- α , что, в свою очередь, определяет более выраженную конкурентную ингибицию активности ФНО- α по сравнению с мономерным растворимым ФНОР, присутствующим в биологических жидкостях. Наличие в молекуле ЭТН Fc фрагмента IgG способствует более длительному периоду нахождения препарата в циркуляции, чем у мономерного ФНОР.

ЭТН ингибирует *in vitro* биологические эффекты ФНО- α , а его эффективность доказана на различных экспериментальных моделях воспаления, включая артрит, напоминающий РА человека [29,30]. ЭТН конкурентно ингибирует связывание ФНО- α и ФНО- β (лимфотоксин- α) с мембранным ФНОР, отменяя тем самым биологический эффект ФНО. ЭТН, напрямую или опосредованно, модулирует биологические эффекты ФНО, такие как экспрессия молекул адгезии (Е-селектин) и, в меньшей степени, внутриклеточной молекулы адгезии -1 (ICAM-1), синтез интерлейкина (ИЛ)-6, матричной металлопротеиназы 3, ИЛ-1 [31-33]. У пациентов с РА на фоне лечения ЭТН наблюдается снижение числа клеток, синтезирующих «провоспалительные» цитокины Th1 типа, такие как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон (ИФН)- γ , которые имеют фундаментальное значение в иммунопатогенезе РА. При этом не меняется число клеток, синтезирующих «антивоспалительный» цитокин Th2 типа — ИЛ-10. Примечательно, что нормализация соотношения клеток, синтезирующих ИФН- γ и ИЛ-10, коррелирует с уменьшением клинической активности РА [34]. На фоне лечения ЭТН не

наблюдается нарушения Т-клеточного иммунного ответа на микробные антигены и коллаген типа II, изменения фенотипа периферических лимфоцитов, пролиферативного ответа Т-лимфоцитов, функции нейтрофилов, уровня сывороточных иммуноглобулинов и реакций замедленной гиперчувствительности [35,36].

Фармакокинетические параметры ЭТН одной дозы (0,125 мг/м²– 60 мг/м²) изучены более чем у 300 здоровых добровольцев и пациентов с РА [30,37] (табл. 1). Равновесная концентрация достигается при введении препарата в дозе 25 мг 2 раза в нед., и 50 мг 1 раз в нед., которая поддерживается на постоянном уровне в течение всего времени лечения. Необходимость в титровании дозы при поражении почек или печеночной недостаточности отсутствует. Фармакокинетика ЭТН не зависит от пола и возраста пациентов, не меняется на фоне комбинированной терапии с МТ [38]. Клинически значимых лекарственных взаимодействий ЭТН с дигоксином [39] и варфарином [40] не отмечено.

Таблица 1

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭТАНЕРЦЕПТА ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

Параметры	Одна доза	Несколько доз	
Доза	25 мг	25 мг 2 раза в нед	50 мг 1 раз в нед
С _{max} (мг/Л)	1,1	2,6	2,4
С _{min} (мг/Л)		1,4	1,2
Площадь под кривой (мг·ч/Л)		316	297
Время до достижения С _{max} (ч)	69	62	53

Эффективность

Высокая эффективность и приемлемая безопасность ЭТН доказана в серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) (табл. 2 и 3) при их мета-анализе [124-128], и в процессе длительного применения препарата в реальной клинической практике (данные национальных регистров) [129-131].

Результаты первого предварительного испытания ЭТН при РА опубликованы в 1996 г. [41]. В дальнейшем та же группа авторов провела 3-х мес. [42] и 6 мес. [43] РПКИ (фаза II), в которые вошли пациенты с сохраняющейся активностью РА, несмотря на лечение традиционными БПВП. На фоне ЭТН отмечена очень быстрая зависимость от дозы (10 мг и 25 мг 2 раза в нед.) положительная динамика активности РА, что послужило основанием для более длительных исследований эффективности ЭТН, в первую очередь, у пациентов с резистентностью к МТ, который, как уже отмечалось, является наиболее эффективным традиционным БПВП для лечения РА.

М.Е. Weinblatt и соавт. [44] оценили эффективность ЭТН у пациентов с активным РА, не отвечающих на МТ (стабильная доза 15-25 мг в нед. в течение

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТН ПРИ РА ПО ДАННЫМ ОСНОВНЫХ РКИ

Исследование	Число пациентов		Через 6 мес ACR (%)			Через 12 мес ACR (%)	
			20	50	70	20	50
Moreland [43]	80	ПЛ	11	5			
	76	ЭТН (10 мг)	51	24			
	76	ЭТН (25 мг)	59	40			
Weinblatt [44]	30	ПЛ + МТ	27	3			
	59	ЭТН + МТ	71	39			
Klareskog (TEMPO) [47]	228	ПЛ + МТ	74	40		72	41
	231	ЭТН + МТ	79	58		81	67
	223	ЭТН	73	41		78	50
Klareskog (The Etanercept Study 301) [54]	50	СУЛЬФ	28	14	2		
	103	ЭТН	73,8	46	21,4		
	101	ЭТГ + СУЛЬФ	74,0	52	25		
Bathon	217	ПЛ + МТ	59	31		66	40
Genovese (ERA) [64-66]	207	ЭТН (25 мг) + МТ	66	39		72	46
	208	ЭТН (10 мг) + МТ	62	33		62	30
Kameda (JESMR) [53]	151	ЭТН	73	55	31		
		ЭТН + МТ	912	65	38		

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭТАНЕРЦЕПТА ПРИ РА

Авторы	Тип	Число больных	Возраст (годы)	Длительность болезни (годы)	Лечение	Длительность терапии	Оценка
Монолечение этанерцептом							
Moreland [43]	РПКИ	234 (рефрактерные к БПВП)	51-53	11-13	ЭТН Плацебо	РКИ (5 мес) ОФ (5 лет)	ACR HAQ
Комбинированная терапия с метотрексатом							
Weinblatt [44]	РКИ/ОФ	89 (рефрактерные к МТ)	45-83	13	ЭТН + МТ ПЛ + МТ	РКИ (6 мес) ОФ (56 нед.)	ACR
Klareskog (TEMPO) [47,48]	РКИ	682 (активное заболевание)	53	6	ЭТН МТ ЭТН + МТ	52 нед.	ACR Рентген. прогресс.
Kameda (JESMR) [53]	РКИ	151 (активное заболевание, несмотря на МТ)			ЭТН ЭТН + МТ	24 нед.	ACRDAS
Van Riel (ADORE) [56]	РОИ	315 (активное заболевание)	53	10	ЭТН ЭТН + МТ	16 нед.	DAS28
Комбинированная терапия с сульфасалазином							
Klareskog (The Etanercept Study 301) [54]	HRB	254 (активное заболевание)	50-53	5,6-7,1	СУЛЬФ ЭТН СУЛЬФ + ЭТН	24 нед.	ACR DAS HAQ
Этанерцепт при раннем РА							
Bathon, (ERA) [64-66]	РКИ/ОФ	632 (без МТ)	49-51	< 3 лет	МТ (19 мг, средняя доза)	РКИ (2 года) ОФ (5 лет)	ACR DAS Рентген. прогресс.
Emery COMET [69-72]	РКИ	542		< 2 года	МТ	12 мес.	ACR DAS HAQ Рентген. прогресс.

6 мес., предшествующих назначению ЭТН), по сравнению с плацебо (ПЛ). К 24 неделе эффективность по ACR20 отмечена у 71% пациентов получавших ЭТН в сочетании с МТ по сравнению с 21% пациентов, получавших МТ и ПЛ ($p < 0,001$), а по ACR50 у 39% и 3% соответственно ($p < 0,001$). В открытой

фазе этого исследования (длительность в среднем 44 мес.) у пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию ЭТН и МТ, отмечено сохранение эффективности терапии: ответ по ACR20 был зарегистрирован у 77%, по ACR50 – у 47%, по ACR70 – у 23%. При этом у 62% пациентов удалось снизить

дозу, а у 29% — отменить МТ [45]. Кроме того, L.W. Moreland и соавт. [46], проанализировав результаты длительной монотерапии ЭТН (в среднем 25 мес.) у пациентов ($n=628$), принимавших участие в предыдущих РПКИ [30–32], вошедших в открытую фазу этих исследований, подтвердили приемлемую эффективность и безопасность препарата при РА. Через 30 мес. ответ по ACR20 наблюдался уже у 73% пациентов, по ACR50 — у 50% и по ACR70 — у 26%. Фактически у 30% пациентов через 30 мес. терапии ЭТН было достигнуто состояние, близкое к ремиссии, а у 18% полностью нормализовался индекс HAQ. У 55% пациентов удалось снизить, а у 25% полностью отменить глюкокортикоиды.

Исследование TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiological patients outcome)

Важные результаты получены в исследовании TEMPO [47], в которое были включены 682 пациента с достоверным РА (средняя продолжительность болезни 6 лет). Открытая фаза этого исследования и анализ полученных результатов продолжаются по настоящее время [47–50]. В контролируемой фазе исследования пациенты были рандомизированы на 3 группы. Группу 1 составили пациенты, получавшие монотерапию ЭТН, группу 2 — пациенты, получавшие монотерапию МТ (до 20 мг в нед.), группу 3 — пациенты, получавшие комбинированную терапию ЭТН и МТ. Установлено, что эффективность комбинированной терапии (ACR, DAS, DAS28 и HAQ) и частота развития ремиссии была существенно выше, чем монотерапии как ЭТН, так МТ через 24, 52 и 100 нед. терапии ($p<0,01$ во всех случаях) [48,49]. Комбинированная терапия более эффективно, чем монотерапия, тормозила деструкцию суставов. Примечательно, что в группе комбинированной терапии, в отличие от пациентов, получавших монотерапию МТ и ЭТН, торможение деструкции суставов не коррелировало с подавлением активности воспаления и наблюдалось даже у пациентов с недостаточным клиническим эффектом лечения ЭТН (динамика усредненной за год концентрации СРБ и значения индекса DAS28) [50]. Ранее сходные результаты о диссоциации антидеструктивного и противовоспалительного эффекта были получены при изучении инфликсимаба (ИНФ) [51]. Частота побочных эффектов, включая инфекционные осложнения, в сравниваемых группах больных не отличалась.

Совсем недавно были проанализированы результаты 4-х летнего наблюдения за пациентами ($n=227$), продолжившими участие в открытой фазе исследования TEMPO, среди которых у 55 пациентов к лечению МТ был добавлен ЭТН, у 76 — МТ к ЭТН, а 96 — продолжили комбинированную терапию ЭТН и МТ [52]. Исходно у пациентов, получавших монотерапию МТ или ЭТН, была умеренная активность заболевания, а у пациентов, получавших комбинированную терапию — низ-

кая. К концу 4 года частота ремиссии у пациентов группы 1 увеличилась с 23,6% до 41,8% ($P\leq 0,01$), у пациентов группы 2 — с 26,7% до 36,8% ($p>0,05$), а у пациентов группы 3 — с 37,6% до 50% ($p<0,01$).

Эти данные убедительно свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии ЭТН и МТ в процессе длительного лечения у пациентов с РА, которая сохраняется и даже нарастает к концу 4 года непрерывной терапии. Кроме того, при недостаточной эффективности МТ, добавление ЭТН позволяет достигнуть хорошего клинического эффекта, что расширяет терапевтические возможности фармакотерапии РА в долгосрочной перспективе.

Исследование JESMR

Н. Kameda и соавт. [53] провели РКИ, целью которого было сравнение эффективности монотерапии ЭТН с комбинированной терапией ЭТН и МТ у 151 пациента с активным РА, несмотря на лечение МТ. Установлено, что в обеих группах пациентов наблюдалось снижение активности РА, но оно было более выражено в группе, получавшей комбинированную терапию. Так, в первой группе к концу 24 нед. DAS28 снизился с 6,0 до 3,2, а во второй — с 6,2 до 3,8 ($p=0,006$). Частота хорошего ответа и ремиссии (по критериям EULAR) составила соответственно 54% и 29,4% в группе 1 и 39,2% и 9,8% в группе 2. Эти данные подтверждают полученные ранее результаты о более высокой эффективности комбинированной терапии ЭТН и МТ по сравнению с монотерапией ЭТН. При этом следует особо подчеркнуть, что в Японии МТ для лечения РА разрешен к применению в более низких дозах (≤ 10 мг/нед.), чем в других странах.

Представленные выше результаты о высокой эффективности ЭТН при тяжелом резистентном к стандартным БПВП РА подтверждены в процессе 5-летнего открытого исследования пациентов ($n=549$), завершивших предыдущие РКИ, в которых оценивалась эффективность различных доз ЭТН [54]. Установлено, что 85% получали лечение ЭТН (в комбинации с другими БПВП) в течение 1 года, 75% — 2-х лет, 66% — 3 года. Поскольку по данным некоторых наблюдательных исследований в течение 3-х лет только 55% пациентов могут принимать МТ, 40% гидроксихлорохин, 39% пеницилламин, 39% соли золота парентерально и 35% ауранофин [55], полученные данные свидетельствуют о более высокой переносимости ЭТН, чем традиционных БПВП. Прерывание лечения ЭТН в 11% случаев было связано с недостаточной эффективностью, а в 13% — с побочными эффектами. Через 3 года эффективность лечения ЭТН по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 наблюдалась соответственно у 78%, 51% и 27% пациентов. В целом среднее значение индекса DAS снизилось с 5,1 до 3,1 (3 мес.) и до 2,6 (3 года).

Исследование ADORE (*Add Enbrel or Replace MTX*),

Недавно было завершено исследование ADORE, в котором сравнивалась эффективность и безопасность комбинированной терапии ЭТН и МТ и монотерапией и ЭТН у пациентов с неадекватным ответом на МТ (в дозе ≥ 12.5 мг/нед. в течение ≥ 3 мес.) [56,57]. В исследование вошли пациенты с активным РА (DAS28 > 3.2 или число припухших и болезненных суставов ≥ 5 и увеличением СОЭ ≥ 10 мм/час). Группа монотерапии ЭТН была сформирована из пациентов, получавших в начале ЭТН в комбинации МТ, который затем был отменен через 4 нед.

Через 16 нед. в обеих группах пациентов отмечалась достоверная положительная динамика HAQ ($p < 0.05$). Число пациентов, у которых произошло изменение индекса HAQ ≥ 0.22 , составило соответственно 73,8% и 71,1%, а разница значений HAQ ≥ 0.5 была у 57,5% и 59,2%. Число больных с нормальными значениями HAQ (≤ 0.5) также было сходным (31,4% и 32,3%). Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты, у которых на фоне лечения МТ развиваются побочные эффекты или его непереносимость, могут быть с успехом переведены на монотерапию ЭТН.

Комбинированная терапия ЭТН и другими БПВП

Хотя МТ рассматривается как «золотой стандарт» лечения РА, у многих пациентов лечение оказывается недостаточно эффективным, имеются противопоказания к лечению или развиваются побочные эффекты, диктующие необходимость отмены МТ [9]. У ряда пациентов хорошей альтернативой МТ может быть сульфасалазин (СУЛЬФ), который относится к числу весьма эффективных БПВП [58]. Это послужило основанием для проведения РКИ (The Etanercept Study 309), в которое вошло 254 пациента, рандомизированных (2:1:2) на 3 группы: монотерапия СУЛЬФ ($n=50$), монотерапия ЭТН ($n=103$) и комбинированная терапия ЭТН и СУЛЬФ ($n=101$) [59]. Критериями включения в исследование были высокая активность болезни (≥ 6 болезненных и припухших суставов, утренняя скованность ≥ 45 мин, СОЭ ≥ 28 мм/час, СРБ ≥ 20 мг/л), несмотря на лечение СУЛЬФ. Установлено, что монотерапия ЭТН и комбинированная терапия ЭТН и СУЛЬФ была достоверно более эффективна, чем монотерапия СУЛЬФ по критериям ACR ($p < 0.01$). При этом различия в эффективности ЭТН и СУЛЬФ были достоверны уже через 2 нед. после начала терапии ($p < 0.01$). Значение индекса DAS28 к 24 нед. улучшилось в группе пациентов, получавших СУЛЬФ, на 19,6%, в то время как в группе, получавшей монотерапию ЭТН, — на 48,2%, а комбинированную терапию — на 49,7%. Положительная динамика имела место и в отношении параметров качества жизни. Так, в первой группе пациентов значение HAQ улучшилось только на 19,6%, в то время как в двух других группах

на 48,2% и 49,7%, соответственно ($p < 0.01$), причем эти различия были достоверны уже через 2 нед. лечения. Частота побочных эффектов, таких как головная боль, тошнота, астения, была несколько выше в группе больных, получавших комбинированную терапию ($p < 0.05$), в то время как инфекционных осложнений и инъекционных реакций у пациентов, получавших монотерапию ЭТН, было меньше ($p < 0.05$).

В открытом проспективном исследовании J.R. O'Dell и соавт. [60] оценили эффективность комбинированной терапии ЭТН с наиболее часто применяемыми БПВП, такими как СУЛЬФ ($n=50$), гидроксихлорохин ($n=50$) и внутримышечные соли золота ($n=19$) у пациентов с неэффективностью монотерапии этими препаратами. Во всех группах пациентов отмечено достоверное снижение клинической активности по критериям ACR20, 50 и 70 (к 24 и 48 нед.) без существенного различия между группами. В целом клинический ответ по ACR20 наблюдался к 24 нед. у 67%, а к 48 нед. — у 54% пациентов. Частота побочных эффектов была сходной с данными, полученными в процессе других исследований, частота прерывания лечения из-за побочных эффектов составила 9%.

Представляют несомненный интерес данные A. Finckh и соавт. [61], которые провели детальный анализ когорты пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α и другие БПВП (база данных Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis). Всего в анализ было включено 1218 пациентов (из 2097, вошедших в базу данных), среди которых 842 получали ингибиторы ФНО- α в сочетании с МТ (31% ЭТН), 260 — в сочетании с лефлуномидом (32% ЭТН) и 116 — с другими БПВП (45% ЭТН). При этом достоверных различий между сравниваемыми группами пациентов как в отношении эффективности лечения (клинической и рентгенологической), так и частоты побочных эффектов не выявлено.

Эти данные указывают на потенциальную возможность монотерапии ЭТН (при невозможности назначить МТ) или комбинированной терапии МТ и другими БПВП.

Исследование ERA (*Early Rheumatoid Arthritis*)

Учитывая современную концепцию фармакотерапии РА, связанную с ранним агрессивным лечением БПВП, включая биологические агенты, в сочетании со тщательной оценкой эффективности, направленную на достижение ремиссии [12-14], исследования, касающиеся применения ЭТН при раннем РА представляют особый интерес [62]. Как уже отмечалось, лечение традиционными БПВП недостаточно эффективно замедляет прогрессирование деструкции суставов, даже несмотря на развитие клинической ремиссии [63].

Эффективность монотерапии ЭТН у пациентов с ранним РА, которые не получали МТ и имели

высокий риск прогрессирования заболевания, изучена J.M. Bathon и соавт [64] в 12 мес. РКПИ и продолжена в 3^й и 5 летнем исследованиях открытой фазы [65-67]. Следует подчеркнуть, что это было первое РКПИ, в котором проводилась быстрая эскалация дозы МТ до 25 мг/нед. У пациентов, получавших монотерапию ЭТН, наблюдалось более быстрое развитие эффекта (площадь под кривой ACR-N), и значительно большее число пациентов достигло ACR20, 50, 70 к 6 мес исследования, но к 12 мес различия нивелировались. Быстрое подавление воспаления в дебюте болезни на фоне ЭТН коррелировало с более выраженным снижением прогрессирования деструкции суставов. К 6 мес. счет эрозий в группе пациентов, получавших ЭТН, составил 0,30, а у пациентов, леченных МТ, 0,68 ($p<0,001$), к 12 мес. — 0,47 и 1,03 соответственно ($p<0,002$). Среди пациентов, получавших ЭТН, у 72% не было отмечено нарастания эрозий по сравнению с 60%, получавшими МТ ($p=0,007$). Различий между группами по динамике ширины суставной щели не отмечено. У пациентов, леченных ЭТН, было меньше побочных эффектов ($p=0,02$) и отмечалось меньшее число инфекционных осложнений ($p=0,006$). Контролируемую фазу исследования закончили 74% пациентов, получавших ЭТН (25 мг 2 раза в нед), 63 % пациентов, получавших ЭТН (10 мг 2 раза в нед) и 59% пациентов, получавших монотерапию МТ. В последних 2-х группах основной причиной выхода из исследования была низкая эффективность терапии.

Материалы открытой фазы исследования [65-67] свидетельствуют о том, что эффективность монотерапии ЭТН выше, чем монотерапии МТ, но только в отношении «ответа» по ACR20, но не ACR50 и ACR70. Примечательно, что у пациентов, которым вместо монотерапии МТ был назначен ЭТН (с или без МТ), к концу 5 года удалось снизить среднюю дозу МТ (с 17,5 мг/нед. до 4,9 мг/нед.) без обострения заболевания. Доза МТ была снижена у 83% пациентов, а повышена — только у 5%. Через 2 года рентгенологическое прогрессирование (общий счет Шарпа) было менее выражено у пациентов, получавших ЭТН, чем МТ ($p<0,02$). Число пациентов с отсутствием рентгенологического прогрессирования по общему счету Шарпа (63% vs 51%) и счету эрозий (70% vs 58%) было ниже на фоне ЭТН, чем МТ. Анализ результатов 5-летнего наблюдения показал, что в целом у пациентов, получавших ЭТН, прогрессирование деструкции суставов было минимальным: 0,68 ед/год в первые 2 года и 0,58 ед/год в последующие 2 года.

Данные, полученные в отношении влияния ЭТН на активность болезни и деструкцию суставов, хорошо совпадают с материалами, касающимися влияния лечения на качество жизни пациентов [68], как в отношении быстроты, так и длительности эффекта. В первые 3 мес. улучшение физической функции и HAQ общего состояния здоровья по SF36

HAQ было существенно больше на фоне ЭТН, чем МТ ($p<0,001$). Однако к концу 1 года достоверная положительная динамика этих показателей наблюдалась в обеих группах в одинаковой степени, но их значения оставались ниже популяционной нормы. К концу первого года открытой фазы ЭТН был эффективнее МТ (улучшение $HAQ \geq 0,5$) (55% и 37% соответственно) ($p<0,001$). У пациентов, леченных ЭТН, снижение HAQ по сравнению с исходным составило через 1 год — 1,0, через 3 года — 0,9, через 5 лет — 0,5.

Исследование COMET (Combination of methotrexate and etanercept)

Совсем недавно было завершено многоцентровое международное исследование COMET, в которое были включены пациенты ($n=542$) с ранним (длительность 3 мес. — 2 года) активным РА ($DAS28 > 3,2$ и увеличение СОЭ > 28 мм/час или СРБ > 20 мг/л), не получавшие МТ [69-72]. При этом у 92% пациентов была высокая активность заболевания ($DAS28 > 5,1$). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В первую вошли 274 пациента, получавшие ЭТН (50 мг/нед) и МТ, а во вторую только МТ. В зависимости от эффекта (число болезненных и припухших суставов) доза МТ увеличивалась до 20 мг/нед в течение 8 нед., начиная с 7,5 мг/нед. Длительность лечения составила 52 нед. Полученные результаты суммированы в табл. 4. К окончанию исследования ремиссия имела место у 50% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТН и МТ, и только у 28% пациентов, получавших монотерапию МТ ($p<0,0001$), а низкая активность — соответственно у 64% и 41% пациентов ($p<0,001$). Хороший/умеренный ответ по критериям EULAR достигнут у 94%, получавших комбинированную терапию, и у 80% пациентов, получавших монотерапию ($p<0,001$). При этом различия в

Таблица 4
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭТН И МТ ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ МТ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РА ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ COMET [69-72]

Показатели	ЭТН + МТ ($n=274$)	МТ + плацебо ($n=268$)	p
Активность заболевания			
• $DAS\ 28 \leq 2,6$ (ремиссия)	50%	28%	0,001
• $DAS \leq 3,2$ (низкая активность)	64%	41%	0,001
Рентгенологическое прогрессирование			
• Отсутствие прогрессирования	80% (из 246)	59% (из 230)	0,001
Состояние здоровья (HAQ)			
• $HAQ \leq 0,05$ (норма)	54,7%	38,6%	0,001
• Уменьшение $HAQ \geq 0,22$	87,9%	78,4%	0,01
• Уменьшение $HAQ \geq 0,8$	62,1%	41,9%	0,01

эффективности лечения были высоко достоверны в течение всего периода наблюдения, начиная со 2 нед. Важно, что среди пациентов, получавших комбинированную терапию, у которых имел место хороший/умеренный ответ по критериям EULAR к 12 нед., у 94% пациентов эффект сохранялся до 24 нед. Среди пациентов, не отвечающих на комбинированную терапию к 12 нед., у 54% развился хороший/умеренный эффект (EULAR) к 24 нед., а у 27% — клиническая ремиссия. У пациентов с высокой активностью отсутствие рентгенологического прогрессирования отмечено у 80% в группе комбинированной терапии и у 59%, получавших монотерапию МТ ($p < 0,0001$). Комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию по влиянию на параметры качества жизни (HAQ).

Другие исследования

Несмотря на то, что РА наиболее часто страдают люди среднего возраста, возраст 10-33% пациентов с РА старше 65 лет [73,74]. Однако данные, касающиеся эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α у пациентов старших возрастных групп, ограничены, так как эти пациенты, как правило, не включаются в РКИ.

R.M. Fleischman и соавт. [75] ретроспективно проанализировали результаты нескольких РКИ [42-44,64] и открытых исследований, в которые вошло 1128 пациентов, причем 197 (17%) были старше 65 лет. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий по эффективности и токсичности терапии ЭТН. Так, после первого года терапии ответ по ACR20 имел место у 69% пациентов моложе 65 лет и у 66% пациентов, старше 65 лет, ACR50 — у 40% пациентов, а ACR70 — у 17% в обеих группах. При этом частота побочных эффектов была сходной. Таким образом, эффективность и переносимость лечения ЭТН у пациентов пожилого возраста была очень хорошей в течение 6 лет наблюдения.

В другом исследовании, выполненном той же группой авторов, в анализ были включены также пациенты, участвовавшие в исследовании TEMPO [76]. Как и в предыдущем анализе, различий в эффективности в зависимости от возраста пациентов не установлено. Через 6 мес. эффект по ACR 20/50/70 составил у пациентов старше 65 лет 70%/45%/15%, а моложе 65 лет — 65%/39%/1%, а через 72 мес. соответственно 79%/47%/11% и 73%/53%/29%. Различий, касающихся влияния на качество жизни (HAQ) и прогрессирования деструкции суставов, также не отмечено. При этом у лиц пожилого возраста (как и в целом по группам пациентов) комбинированная терапия ЭТН и МТ была более эффективна, чем монотерапия МТ или ЭТН. Переносимость терапии и частота побочных эффектов у лиц пожилого возраста и молодого возраста была сходной.

Учитывая данные о высокой частоте сопутствующих заболеваний у пациентов с РА, которые

могут оказывать существенное влияние на прогноз [77], несомненный интерес представляет РПКИ, проведенное M.H. Weisman и соавт. [78]. В этом исследовании (16 нед.) специально изучали влияние сопутствующей патологии в отношении безопасности лечения ЭТН. В исследование было включено 535 пациентов, имеющих, по крайней мере, 1 коморбидное заболевание (сахарный диабет, ХОБЛ, недавно перенесенную пневмонию или рецидивирующие инфекции). Установлено, что в группе, получавшей ЭТН, наблюдается небольшое, статистически не значимое увеличение частоты тяжелых побочных эффектов (8,6% vs 5,9%) у пациентов с диабетом (ОР=1,34) и ХОБЛ (ОР=1,58). Частота инфекционных осложнений была сходной (43,4% на плацебо vs 39,8% на ЭТН). Таким образом, наличие коморбидных заболеваний не оказывает существенного влияния на безопасность лечения ЭТН и не является противопоказанием для его применения.

S.W. Baumgartner и соавт. [79] сравнили данные 2-х исследований, в которые были включены пациенты с ранним [64] и развернутым РА [46], в отношении влияния лечения ЭТН на параметры качества жизни пациентов. Установлено, что в обеих группах больных отмечалось уменьшение индекса HAQ, но более выраженное у пациентов с ранним РА. Например, полная нормализация индекса HAQ к концу 3-го года терапии наблюдалась у 26% пациентов с ранним РА и только у 14% пациентов с развернутым РА ($p=0,0095$).

Важные результаты получены E.Keystone и соавт. [80], которые проанализировали клинические и рентгенологические данные исследований ERA и TEMPO в зависимости от исходной активности заболевания (умеренная — $3,2 < DAS28 < 5,1$ и высокая — $DAS28 > 5,1$). Установлено, что в группах как раннего, так и позднего РА ремиссия чаще развивалась у пациентов с умеренной, чем с высокой активностью, как и у пациентов, получавших монотерапию МТ или ЭТН, так и комбинированную терапию МТ и ЭТН. Так, например, на фоне комбинированной терапии при позднем РА частота ремиссии составила 56% при исходно умеренной активности и только 22% при высокой активности, а при раннем РА — в 40% и 14% случаев, соответственно ($p < 0,05$). Сходные тенденции получены и при оценке индекса HAQ ($\leq 0,5$).

Недавно L.Klareskog и соавт. [81] проанализировали результаты длительного применения ЭТН у пациентов, участвующих в открытой фазе исследований этого препарата в США и Европе. Всего в анализ было включено 2054 пациентов с ранним и развернутым РА, рефрактерным к БПВП (9763 пациентов-лет), принимавших ЭТН в течение 3-10 лет. Установлено, что эффективность ЭТН сохраняется в течение длительного времени: ACR20 — 70-76% пациентов, ACR50- 48-58% и ACR70 — 31-37%.

Тактика лечения

Согласно рекомендациям ЭТН следует назначать в дозе 25 мг 2 раза в нед., что обеспечивает оптимальные фармакокинетические характеристики препарата. Однако позднее было показано, что ЭТН может быть использован в дозе 50 мг 1 раз в нед. [82]. В исследование было включено 420 пациентов, среди которых 214 получали ЭТН в дозе 50 мг 1 раз в нед., 153 пациента ЭТН в дозе 25 мг 2 раза в нед., а 53 пациента плацебо в течение 8 нед., а затем ЭТН в дозе 25 мг 2 раза в нед. Через 8 нед. ответ по ACR20 наблюдался у 56% группы 1; 45,9% в группе 2 и только у 19% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$), а ACR50 — у 18%, получавших ЭТН, и только у 6% в группе плацебо ($p < 0,03$). Примечательно, что фармакокинетический профиль ЭТН при обеих схемах терапии был сходным. Эти данные свидетельствуют о возможности оптимизации схемы лечения ЭТН для удобства пациентов.

Другой важный аспект этой проблемы — возможность эскалации дозы ЭТН при недостаточной эффективности стандартной терапии. Этому вопросу было посвящено многоцентровое РПКИ с активным контролем, в которые вошли пациенты с субоптимальным ответом на терапию ЭТН (50 мг в нед.) [83]. Больные были рандомизированы на 2 группы: 1) 160 пациентов, получавших ЭТН 50 мг 2 раза в нед. в сочетании с МТ, 2) ЭТН (50 мг в нед.) в сочетании с МТ и ПЛ. Через 12 нед. (открытая фаза исследования) пациенты, у которых наблюдался эффект на фоне высокой дозы ЭТН переходили на стандартную схему лечения, а пациентам с недостаточным эффектом стандартной дозы ЭТН назначали высокую дозу препарата. В сравниваемых группах пациентов не отмечено существенных различий в эффективности по ACR20 (45,6% vs 35%; $p > 0,05$). В то же время не отмечено и дозозависимого нарастания частоты побочных эффектов. Таким образом, при РА эффективной дозой ЭТН является 25 мг 2 раза в нед или 50 мг 1 раз в нед. Это подтверждается данными мета-анализа (16 исследований, включавших 8510 пациентов), в котором было установлено, что эскалация дозы для достижения эффекта использовалась более чем у половины пациентов, леченных ИНФ, и очень редко у пациентов, получавших ЭТН [84].

В плане оптимизации терапии РА с использованием ЭТН (в том числе с точки зрения фармакоэкономических перспектив) представляет интерес исследование А. Kavanaugh и соавт. [85], которые ретроспективно проанализировали данные исследования TEMPO с целью уточнить возможные сроки развития эффекта на фоне лечения ЭТН. Важность этой проблемы связана с тем, что согласно стандартам, принятым в некоторых странах, отсутствие эффекта на фоне лечения ингибиторами ФНО- α (снижение DAS28 $> 1,2$ через 12 нед. от начала терапии) является основанием для прерывания лечения и перехода на другую терапию. Эта рекомендация

во многом связана и с высокой стоимостью лечения ингибиторами ФНО- α . По данным авторов, на фоне лечения ЭТН и МТ наблюдается увеличение числа «ответчиков» на терапию к 24 нед. по сравнению с 12 нед.: у 37,5% пациентов по ACR20, у 46,8% — по ACR50 и 51,1% — по ACR70. Примечательно, что сходная тенденция наблюдалась и у больных, получавших монотерапию ЭТН (23%-35%) и МТ (41%-45%). В целом во всех группах пациентов к 24 нед. (по сравнению с 12 нед.) отмечено уменьшение DAS28 ($p < 0,05$). Важно, что более медленный ответ на лечение ЭТН и МТ или монотерапию ЭТН (в отличие от монотерапии МТ) не ассоциировался с нарастанием рентгенологического прогрессирования деструкции суставов (общий счет Шарпа) к концу 52 нед. лечения. Тем не менее у небольшого числа пациентов, получавших различные схемы лечения, к 24 нед. наблюдалось снижение эффективности терапии. Таким образом, решение вопроса о тактике лечения ЭТН целесообразно принимать не ранее, чем через 24 нед. терапии.

Изучается эффективность внутрисуставного введения ЭТН у пациентов РА с персистирующим моноартритом крупных суставов, однако очевидных преимуществ ЭТН по сравнению с глюкокортикоидами не отмечено [86,87].

Применение этанерцепта при неэффективности других ингибиторов ФНО и ритуксимаба

По мере расширения применения ингибиторов ФНО- α в клинической практике все более актуальным становится вопрос о тактике ведения пациентов, «не отвечающих» на лечение ингибиторами ФНО- α [88-90]. Материалы наблюдательных исследований и национальных регистров генно-инженерных биологических препаратов свидетельствуют о том, что при неэффективности ИНФ переход на ЭТН (switch) позволяет достигнуть клинический эффект у пациентов с первичной и вторичной неэффективностью или избежать развития побочных эффектов у пациентов, основанием для прекращения лечения у которых были токсические реакции (табл. 5). С другой стороны, предварительные результаты свидетельствуют об определенной эффективности ИНФ [100] и адалимумаба (АДА) [101] у пациентов с неэффективностью или токсическими реакциями на лечение ЭТН.

Однако по данным проспективного исследования, проведенного А. Finckh и соавт., назначение анти-В клеточной терапии (ритуксимаб) более эффективно, чем переход на другой ингибитор ФНО- α (включая ЭТН) [102], особенно, если это обусловлено неэффективностью ингибиторов ФНО- α [103]. Эти данные хорошо соответствуют материалам РКИ, в которых убедительно доказана высокая эффективность ритуксимаба у пациентов, не отвечающих на лечение ингибиторами ФНО- α [104]. На основании детального анализа всей совокупности имеющихся данных группа экспертов

Таблица 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТАНЕРЦЕПТА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ИЛИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ДРУГИХ ИНГИБИТОРОВ ФНО

Авторы	Число больных/причины назначения ЭТН	Результат	Комментарий
Iannone [91]	37 (ПЭ)	ACR 50 (73%) и ACR70 (50%) на фоне ЭТН; ACR50 (53%) и ACR70 (30%) на фоне предшествующей терапии ИНФ	ЭТН позволяет повысить эффективность терапии у пациентов с хорошим ответом на ИНФ, но отмененным из-за побочных эффектов
Cohen [92]	24 (16 – ОЭ; 8 – ПЭ)	По общей оценке врачом эффективность 75%	У 11 из 19 – хороший ответ (EULAR)
Di Poi [93]	18 (11 первичное ОЭ, 7 вторичное ОЭ)	Хороший ответ (EULAR): 64% с первичным ОЭ, 86% – с вторичным ОЭ	Эффективность 72%, но только 1 пациент достиг клинической ремиссии
Brocq [94]	8	У 5 – хороший ответ	
Gomez-Puerta [95]	12 (ОЭ)	10 пациентов хороший ответ EULAR	
Haraoui [96]	25 (76% – ОЭ)	ACR20 – 64%; ACR50 – 23%; ACR70 – 5% из 22 пациентов, завершивших исследование	В течение 12 нед. ни один из пациентов не прекратил лечения из-за неэффективности
Cantini [97]	22 (17 – ИНФ; 7 АДА)	ACR20 у 12 из 21 через 24 нед.	ЭТН эффективен и хорошо переносится пациентами с токсичностью или неадекватным ответом на ИНФ или АДА
Buch. [98]	34 (первичная неэффективность)	ACR20, 50, 70 у 42%, 30% и 15% соответственно	У 61% пациентов хороший/умеренный ответ по критериям EULAR. Лучший эффект у пациентов с первичной неэффективностью. Ни у кого из 23 пациентов, которые прекратили прием ИНФ из-за ПЭ, не развились ПЭ на ЭТН к концу 12 нед.
Koike [99]	808 (761 – ОЭ 25 – ПЭ)	DAS28 с 6,1 до 4,2; хороший/умеренный ответ EULAR 84,9%; ремиссия (DAS28<2,6) – 13,5%	В реальной клинической практике замена ИНФ на ЭТН высоко эффективна и безопасна

Примечание: ПЭ – побочные эффекты, ОЭ – отсутствие эффекта

NICE в настоящее время не рекомендуют смену ингибиторов ФНО- α и отдают предпочтение назначению ритуксимаба, в том числе и по соображениям фармакоэкономики [105].

Совсем недавно N. Blank и соавт. [106] представили данные о потенциальной возможности комбинированной терапии ЭТН и ритуксимабом у пациентов с недостаточным эффектом ритуксимаба. Авторы наблюдали 6 пациентов (средний возраст 47 лет, средняя продолжительность болезни 17 лет) с РА, рефрактерным к 6 основным БПВП и 3 ингибиторам ФНО- α (среднее значение DAS28 – 6,5). Через 2 мес. после 2-х инфузий ритуксимаба у пациентов сохранялась высокая активность болезни (среднее значение DAS28 – 6,5, концентрация СРБ – 68,9 мг/Л), что послужило основанием для назначения ЭТН. Через 6 мес комбинированной терапии ритуксимабом и ЭТН наблюдалось снижение активности: DAS28 – 4,2 и концентрация СРБ – 7,4 мг/Л. За время наблюдения (4-28 мес.) нарастания частоты инфекционных осложнений не отмечено. Эти данные, хотя и носят предварительный характер, представляют большой интерес, поскольку являются первым успешным опытом комбинированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами, как в отношении эффективности, так и безопасности лечения. Ранее F.C. Breedveld и соавт. [107] установили, что назначение ингибиторов ФНО- α у пациентов с неадек-

ватным эффектом ритуксимаба ассоциируется с нарастанием риска инфекционных осложнений, особенно при снижении уровня В клеток в периферической крови. Кроме того, нарастание инфекционных осложнений отмечено у пациентов, получавших комбинированную терапию ингибиторами ФНО- α и ИЛ-1 (Анакинра) [108].

Предикторы эффективности

Несмотря на высокую эффективность ЭТН при РА, 20-30% пациентов «не отвечают» на терапию этим препаратом. Учитывая потенциальную возможность развития тяжелых побочных эффектов и высокую стоимость лечения ингибиторами ФНО, изучение клинических, иммуногенетических и биологических маркеров [109,110], позволяющих прогнозировать «ответ» на терапию, представляет особый интерес.

Анализ данных регистров генно-инженерных биологических препаратов не позволил выявить клинические предикторы «ответа» на терапию. По данным K.L. Hrych и соавт. [111], которые проанализировали 2879 пациентов, получавших ЭТН (n=1267) или ИНФ (n=1612), хороший эффект на фоне лечения ингибиторами ФНО- α ассоциируется с приемом НПВП и МТ (более выраженный в группе получавших ЭТН), женским полом, а неудовлетворительный эффект – с высокими значениями индекса HAQ и курением, (особенно при лечении

ИНФ). Эффективность терапии не зависела от возраста, длительности болезни, предшествующего применением БПВП и титров ревматоидного фактора (РФ).

Среди генетических маркеров «чувствительности» к ингибиторам ФНО- α особенно широко изучается связь с полиморфизмом гена ФНО- α [112]. Ранее было показано, что полиморфизм в положении – 308 гена ФНО- α оказывает влияние на связывание факторов транскрипции и контролирует уровень синтеза ФНО- α после стимуляции липополисахаридом [113–115]. Имеются данные о том, что пациенты с РА, являющиеся носителями –308G/G генотипа (низкие продуценты ФНО *in vitro*), лучше отвечают на лечение ЭТН, чем носители –308 A/G генотипа или A/A генотипа [116–118]. В исследовании L.A. Criswell и соавт. [119], в котором изучали связь между эффективностью монотерапии ЭТН и носительством антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR), было установлено, что носительство 2-х аллелей общего (shared) эпитопа ассоциируется с лучшим ответом на ЭТН (OR=4,3).

Данные, касающиеся вклада полиморфизма гена Fc γ RII, противоречивы. Напомним, что носительство Fc γ RIII – 158 V/F оказывает влияние на связывающую афинность IgG Fc рецептора и тем самым на активацию и апоптоз клеток [120]. Поскольку все ингибиторы ФНО- α содержат IgG1 Fc, который способен взаимодействовать с Fc γ RIII, его генотип может влиять на клиренс и биоактивность этих препаратов. Однако, по данным A. Kastbom и соавт. [121], связи между полиморфизмом Fc γ RIII-158V/F и эффективностью ингибиторов ФНО- α не обнаружено.

Представляет интерес исследование D. Koszan и соавт. [122], которые для прогнозирования эффективности ЭТН при РА использовали технологию микрочипов (Affymetrix), позволяющую оценить экспрессию широкого спектра генов цитокинов, факторов транскрипции и др. Ими было изучено в динамике 15 пациентов с РА, получающих ЭТН. Перед началом терапии все пациенты имели высокую активность РА (среднее значение DAS28 – 5,7). Через 3 мес терапии на основании динамики DAS28 (снижение DAS28>1,2) было выделено 2 группы больных: «ответчики» и «неответчики» на терапию ЭТН. Экспрессию РНК соответствующих генов определяли до лечения и через 72 часа после начала лечения ЭТН. По данным авторов, быстрое снижение экспрессии 27 из 46 подвергнутых анализу генов достоверно ассоциировалось с эффективностью ЭТН. Примечательно, что подавляющее большинство этих генов имело отношение к синтезу молекул, связанных с активностью ИЛ-6, – плейотропному цитокину, играющему важную роль в иммунопатогенезе РА [123].

Побочные эффекты

В целом ЭТН отличается хорошей переносимостью даже при длительном приеме, а частота прерывания лечения из-за побочных эффектов, по данным РКИ и открытых исследований, не отличается от групп сравнения, за исключением инъекционных реакций, которые чаще развиваются на фоне лечения ЭТН [30]. Не отмечено увеличения частоты побочных эффектов при назначении ЭТН в диапазоне доз от 10 мг и 25 мг 2 раза в нед. до 50 мг 1 раз в нед. и длительности терапии (до 9 лет), которая аналогична таковой у пациентов, получавших препарат в течение 1 года.

Однако анализ результатов применения ЭТН и других ингибиторов ФНО- α в реальной клинической практике привлекали внимание к проблеме редких побочных эффектов, основными из которых являются увеличение риска инфекционных осложнений, включая туберкулез и оппортунистические инфекции, злокачественных новообразований (лимфома), аутоиммунных синдромов, демиелинизирующих заболеваний нервной системы, застойной сердечной недостаточности и некоторых других [132–136]. Они рассматриваются как класс-специфические побочные эффекты всех ингибиторов ФНО- α . Тем не менее положительные эффекты ингибиторов ФНО- α существенно превосходят недостатки терапии, связанные с токсичностью. Кроме того, тяжелое течение РА, являющееся показанием для назначения ингибиторов ФНО- α , ассоциируется с неблагоприятным жизненным прогнозом, в том числе в связи с увеличением риска инфекционных и кардиоваскулярных осложнений, а традиционные БПВП также могут вызывать побочные реакции с большей частотой и неблагоприятными последствиями, чем ингибиторы ФНО- α [137,138].

Наиболее частым и побочными эффектами ЭТН являются инъекционные реакции, частота которых достигает почти 40%. Обычно они возникают в первые месяцы терапии, длятся 3–5 дней, но крайне редко являются причиной прерывания лечения. Очевидно, что ЭТН не вызывает инфузионных реакций, что является преимуществом этого препарата по сравнению с ИНФ, который вводится внутривенно.

Инфекционные осложнения

Важная роль ФНО- α в противоинфекционном иммунитете доказана в процессе экспериментальных исследований на трансгенных животных, лишенных гена ФНО- α (knock-out), с гиперпродукцией ФНОР или на фоне ведения нейтрализующих антител к ФНО- α [139–144]. Установлено, что ФНО- α принимает участие в защите организма от инфекционных агентов, вызывающих туберкулез, аспергиллез, токсоплазмоз и др. Полагают, что разрушение этих организмов происходит внутри гранулемы, в формировании которой принимает участие ФНО- α .

Анализ данных наблюдательных и пострегистрационных исследований свидетельствует об увеличении риска бактериальных инфекций на фоне лечения ингибиторами ФНО- α [145-152] (табл. 6), особенно в течение первых 6 мес. лечения этими препаратами [150,154,155]. По данным ряда исследований риск развития инфекционных осложнений выше на фоне лечения ИНФ, чем ЭТН. Кроме того, лечение ИНФ, но не ЭТН, ассоциируется с увеличением риска развития ряда редких гранулематозных инфекций, включая листериоз (15% vs 1,8% на 100000 пациентов-год, $p<0,001$), а также нокардиоза и нетуберкулезных микобактерий.

гностирована у 29 пациентов (все получали ингибиторы ФНО- α). При сравнении с ЭТН (ОР=1,0), риск развития туберкулеза составил 2,84 для ИНФ и 3,53 для АДА. Диссеминированный туберкулез развился у 1 пациента, получавшего ИНФ, и у 4 пациентов, леченных АДА [160].

Сходные результаты получены в многоцентровом проспективном 3-х летнем исследовании (RATIO), проведенном во Франции, по данным которого общая частота развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- α составила 39,3/100000 пациентов-год, что было достоверно выше, чем в популяции — 8,7/100000 пациентов-год. При этом

Таблица 6

РИСК ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТН ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α ПО ДАННЫМ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Авторы	Популяция	Число пациентов	Конечная точка	Группа сравнения	Относительный риск
Listing [148]	Германский регистр	1529	Госпитализация по поводу инфекции	БПВП	ЭТН — 2,16 ИНФ — 2,13
Wolfe [152]	Национальная база данных	16788	Госпитализация по поводу пневмонии	Отсутствие приема интесурующего препарата	АДА — 1,1 ЭТН — 0,8 ИНФ — 1,1
Dixon [151]	Британский регистр	8973	Госпитализация по поводу инфекции, смерть, или необходимость антибиотикотерапии	БПВП	АДА — 1,07 ИНФ — 1,04 ЭТН — 0,97
Curtis [150]	Страховые случаи	5195	Госпитализация по поводу инфекции	МТ	ЭТН — 1,55 ИНФ — 2,411

С точки зрения безопасности лечения ингибиторами ФНО- α особенно важное клиническое значение имеет развитие туберкулеза, что, в первую очередь, связано с реактивацией латентной туберкулезной инфекции [136,156-161]. При этом установлено, что риск развития туберкулезной инфекции на фоне лечения ЭТН существенно ниже, чем ИНФ и АДА (табл. 7).

Например, по данным Британского регистра

на фоне лечения ЭТН частота инфекции составила только 6,6/100000 пациентов-год, в то время как при применении ИНФ и АДА 71,5/100000 пациентов-год. Предварительный анализ показал, что к факторам риска развития туберкулеза относятся возраст (ОР=1,04), проживание в эпидемических районах (ОР=7,2) и использование ИНФ и АДА по сравнению с ЭТН (ОР=10,05; $p=0,006$ и ОР=8,63; $p=0,02$, соответственно) [164].

Таблица 7

ЧАСТОТА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТН ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α

Авторы (Страна)	Годы	Ингибиторы ФНО- α инф АДА ЭТН			Соотношение
Wallis (США, FDA) [158]	1998-2003	0,54 (106)	-	0,28 (32)	1,9:1
Brassard (США, Фармация) [157]	1998-2003	3,1 (19)	-	2,3 (32)	1,3:1
Wolfe (США) [159]	1998-1999	0,69 (4)	-	0 (0)	-
Dixon (Британский регистр) [151]	2001-2005	1,5 (7)	0,9 (1)	0,5 (2)	3:1 и 8:1
Askling (Швеция, ARTIS) [161]	1999-2004	1,45 (9)	-	0,8 (4)	1,8:1
Listing (Германия, RABBIT) [148]	2001-2003	3,1 (1)	-	0	-
Gomez-Reino (Испания, BIOBADASER) [147]	200-2001	15 (17)	-	0	-
Carmona (Испания, BIOBADASER) [162]	2002-2004	3,9 (2)	0	0	-
Fonseca (Португалия,) [163]	1999-2005	17,5 (8)	23 (4)	3 (1)	5,8:7,7:1
Tubach (Франция,) [164]	2004-2006	-(18)1	-(17)	-(2)	5,9:14,6:1

биологических препаратов, который включает 9882 пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α (5265 пациентов — ЭТН, 3569 пациентов — ИНФ и 2511 пациентов — АДА) и 2883 пациента, леченных стандартными БПВП, туберкулезная инфекция диа-

Причины различного риска развития туберкулеза на фоне лечения ингибиторами ФНО- α не ясна. Полагают, что это может быть связано с фармакокинетическими особенностями ИНФ (высокая пиковая концентрация) [165], однако у АДА, кото-

рый имеет сходные с ЭТН фармакокинетические параметры, риск развития туберкулеза такой же, как на фоне лечения ИНФ. Не исключается значение различий в механизмах действия препаратов. Например, ИНФ и АДА (в отличие от ЭТН) вызывают антитело-зависимый и комплемент-зависимый цитолиз, индуцируют апоптоз или дисфункцию клеток, экспрессирующих ФНО- α , которые участвуют в противотуберкулезном иммунитете [166]. Действительно, в недавних исследованиях было показано, что ИНФ и АДА (в отличие от ЭТН) снижают количество CD4 + Т клеток, «отвечающих» на туберкулезную инфекцию, и подавляют синтез ИФН- γ , также участвующего в образовании гранулемы. Полагают, что развитие туберкулеза вскоре после назначения ингибиторов ФНО- α связано с реактивацией латентной инфекции, а в более поздние сроки — с первичным инфицированием микобактерией. На фоне лечения ИНФ туберкулез развивается раньше (в среднем через 12-32 нед.), чем ЭТН (в среднем через 18-79 нед.) [147,156-159,161]. В другом исследовании было показано, что у пациентов, получавших ИНФ, 43% случаев туберкулезной инфекции развилось в течение первых 90 дней лечения, в то время как на фоне ЭТН только у 10% пациентов [158].

Исследования, касающиеся влияния ингибиторов ФНО- α на течение инфекции вирусом гепатита В и С, немногочисленны. Полагают, что ингибиторы ФНО- α могут, с одной стороны, замедлять клиренс вируса гепатита В, но с другой стороны, подавлять воспаление печени, вызванное вирусом гепатита С [167-169]. Имеются данные о благоприятном эффекте ЭТН (в комбинации с интерфероном- α и рибавирином) на течение инфекции вирусом гепатита С [170,171]. Тем не менее у носителей вируса гепатита С на фоне лечения ЭТН (и другими ингибиторами ФНО- α) необходимо более тщательно мониторировать уровень печеночных ферментов.

Демиелинизирующие заболевания

Связь между лечением ингибиторами ФНО- α и развитием демиелинизирующих заболеваний нервной системы весьма вероятна, хотя и не является строго доказанной. Среди 77152 пациентов, получавших ЭТН, выявлено 17 случаев развития демиелинизирующих заболеваний, что составляет 31 случай на 100000 пациентов-год, в то время как в общей популяции частота этого патологического — 4-6 случаев на 100000 пациентов-год. [172]. Поэтому назначение ингибиторов ФНО- α у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями в анамнезе не рекомендуется.

Сердечно-сосудистая система

Учитывая фундаментальную роль ФНО- α в развитии сердечной недостаточности [173], было проведено 2 РПКИ (исследования RENAISSANCE и RECOVER), в которых оценивалась эффективность ЭТН при этой патологии [174,175]. В обоих исследованиях отмечено небольшая тенденция к увели-

чению летальности у пациентов, получавших ЭТН. Однако при суммарной оценке результатов этих исследований (исследование RENEWAL) связи между лечением ЭТН, риском летальности и развитием декомпенсации не отмечено. Таким образом, хотя роль ингибиторов ФНО (за исключением ИНФ в высоких дозах) в развитии сердечной недостаточности не доказана [176], у пациентов с сердечной недостаточностью или снижением фракции выброса левого желудочка рекомендуется назначать ЭТН с осторожностью и избегать назначения высоких доз ингибиторов ФНО- α .

Другой аспект этой проблемы связан с высоким риском развития раннего атеросклеротического поражения сосудов и связанных с ним осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) при РА [177,178]. В связи с этим привлекают к себе внимание данные о том, что на фоне лечения ингибиторами ФНО- α (включая ЭТН) наблюдается снижение риска развития кардиоваскулярных катастроф [179,180], в первую очередь у пациентов, «отвечающих» на лечение этими препаратами [181].

Гепатотоксичность

Риск гепатотоксических реакций на фоне лечения ингибиторами ФНО- α минимальный, причем большинство случаев описано на фоне приема ИНФ. Согласно анализу базы данных CORDONA, связи между лечением ЭТН и повышением печеночных ферментов не отмечено, в то время как на фоне приема ИНФ и АДА отмечено 2,5 кратное повышение риска этого осложнения [182].

Цитопения

Развитие цитопении наблюдается крайне редко, но является основанием для мониторинга количества лейкоцитов, особенно при комбинированной терапии ЭТН с миелотоксичными препаратами.

Аутоиммунные реакции

На фоне лечения ингибиторами ФНО- α наблюдается развитие аутоиммунных серологических реакций (АНФ, анти-ДНК, антитела к кардиолипину, нуклеосомам и гистону), очень редко волчаночно-подобных синдромов [183,184,190]. В целом аутоиммунные реакции существенно чаще возникают на фоне лечения ИНФ, чем ЭТН (табл. 8).

Таблица 8

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭТН ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α

Авторы	Препарат	АНФ, %	Анти-ДНК, %
De Rycke [185]	Инфликсимаб	41	49
	Этанерцепт	10	0
Eriksson [186]	Инфликсимаб	53	64
	Этанерцепт	0	0
Bacquet-Deschryver [187]	Инфликсимаб	87	1,8
	Адалимуаб	50	0
	Этанерцепт	6,2	0
Benucci [188]	Инфликсимаб	63,1	10,5
	Адалимуаб	44,8	3,4
	Этанерцепт	51,1	4,65
Gonnet-Gracia [189]	Инфликсимаб	73	9,5
	Этанерцепт	53,3	5,1

Таблица 9

 РИСК РАЗВИТИЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФНО- α

Авторы/Страна	Число пациентов	Тип исследования	Результаты
Seroguchi [194]/ США, Канада	1152 ингибиторы ФНО- α , 7306 – МТ	Ретроспективное когортное	ОР=1,37
Askling [195]/Швеция	4160 – ингибиторы ФНО- α 53067 – МТ	Наблюдательное	ОР=2,9 (в популяции ОР=1,9) Недостойное увеличение риска по сравнению с контролем (ОР=1,1)
Wolfe [196]/ США	10775 – ингибиторы ФНО- α 8816 – БПВП	Наблюдательное	ОР=1,0
Wolfe [197]/США	18572 пациентов РА, 8614 – ингибиторы ФНО- α	Наблюдательное	ОР=2,9
Geborek [198]/Швеция	757 – ингибиторы ФНО- α 1512 – РА контроль	Ретроспективное, когортное	ОР =11,5 по сравнению с ОР =1,3 в контроле

Злокачественные новообразования

Данные, касающиеся риска развития злокачественных новообразований (в первую очередь лимфом) на фоне лечения ингибиторами ФНО- α противоречивы (табл. 9). Это связано с несколькими обстоятельствами. Во-первых, у пациентов РА, которым показано назначение ингибиторов ФНО- α , наблюдается увеличение риска лимфом [191,192]. Во-вторых, некоторые препараты, применяемые в комбинации с ингибиторами ФНО- α для лечения РА, обладают способностью увеличивать риск развития лимфом [193].

Анализ данных наблюдательных исследований свидетельствует о том, что лечение ингибиторами ФНО- α ассоциируется с небольшим увеличением

риска меланомы и других злокачественных новообразований кожи (ОР=2,2 и 1,5, соответственно) [199]. Таким образом, вопрос о назначении ЭТН у пациентов с риском развития злокачественных новообразований должен решаться индивидуально. Комбинированная терапия ЭТН и циклофосфамидом не рекомендуется, поскольку это может приводить к увеличению риска развития опухолей [200].

Таким образом, огромная доказательная база, полученная в процессе многочисленных РКПИ, открытой фазы этих исследований и национальных регистров, свидетельствует о высокой эффективности и приемлемой безопасности ЭТН при РА, что диктует необходимость скорейшей регистрации и широкого применения этого препарата в России.

ЛИТЕРАТУРА

- Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Amer* 2001;27: 269-281
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional decline, work disability. And increased mortality in 75 rheumatoid arthritis patients studied over 9 years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-872
- Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. *Терапевт. Архив* 2004; 5: 5-7
- Moreland LW, Russell AS, Paulus HE. Management of rheumatoid arthritis; historical context *J Rheumatol* 2001; 28: 1431-1452
- Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 1994; 330: 1368-1375
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. Москва, «АНКО», 2001, 328 стр
- Breedveld FC and Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis *Ann. Rheum. Dis*, 2004; 63: 627 – 633
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2004; 350: 2591-2602
- Насонов Е.Л. В.Н.. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Издательство «Алмаз», Москва, 2006, 118 стр
- Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. Издательство «Филоматис», Москва, 2005, 196 стр.
- Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. *РМЖ* 2006; 14 (8); 573-577
- Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Besr Pract Res Clin Rheumatol* 21: 27-42
- Cush JJ Early rheumatoid arthritis – Is there a window of opportunity? *J Rheumatol* 2007; 34: Suppl 80: 1-7
- Mitchell KL, Pisetsky DS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 278-283
- Brown AK, Quin MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3761-3673
- Ferinstein GS. Evolving concept of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423: 356-360
- Beayert R; Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis AR, Thorpe R., editors. *Cytokines*. 1st ed. London: Academic Pr; 1998. pp. 235–60
- Zhang, G. Tumor necrosis factor family ligand-recep-

- tor binding. *Curr Opin Struct Biol* 2004; 14:154
19. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 1996; 14:397-440
20. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. *Терапевтический Архив*, 2007, 5, 5-8
21. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. *Клин. медицина* 2005; 6: 8-12
22. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. *РМЖ* 2006; 14 (8); 573-577
23. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J* 2007; 83: 251-269
24. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клин. Фармакол. Терапия* 2001; 1:64-70
25. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли. *РМЖ*, 2001, 9, 7-9
26. Lorenz H-M, Kalden JR. Perspectives for TNF- α -targeting therapies. *Arthritis Research* 2002; 4 (Suppl. 3):S17-S24
27. Kalden JR. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic disease. *Arthritis Res* 2002; 4 (Suppl. 2): S34-S40
28. Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol.* 1993;151:1548-61
29. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Therapeut* 2008; 117:244-279
30. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Etanercept. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2007; 67:1211-1241
31. Ulfgren AK, Andersson U, Engstrom M, et al. Systemic anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor alpha synthesis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2391-2396
32. Cartina AI, Lampa J, Ernestam S, et al. Anti tumor necrosis factor (TNF)- α therapy (etanercept) down regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2002;41:484-9
33. Verschuere PC, Markusse H, Smeets TJM, et al. Reduced cellularity and expression of adhesion molecules and cytokines after treatment with soluble human recombinant TNF receptor (p75) in RA patients [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1999;42 (Suppl.):S197, 762
34. Schotte H, Schlutter B, Willeke P, et al. Long-term treatment with etanercept significantly reduces the number of proinflammatory cytokine-secreting peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 960-964
35. Berg L, Lampa J, van Vollenhoven R, et al. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNF α receptors. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:133-9
36. Moreland LW, Bucy RP, Weinblatt ME, et al. Immune function in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Immunol.* 2002;103:13-21
37. Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, et al. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother.* 2000;34:161-4
38. Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, et al. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1235-1243
39. Zhou H, Parks V, Patat A, et al. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1244-1251
40. Zhou H, Patat A, Parks V, et al. Absence of pharmacokinetic interaction between etanercept and warfarin. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1244-1251
41. Moreland LW, Margolies G, Heck LW et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1849-1855
42. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.* 1997;337:141-47
43. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-486
44. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340:253-9
45. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis, continued observation. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1493-1499
46. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al. Long term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1238-1244
47. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.*

- 2004;363:675–81
48. van der Heijde 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. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063–1074
49. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3928–3939
50. Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept and methotrexate with radiographic and patients outcomes. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3119–3125
51. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from ATTRACT study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1020–1030
52. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 182–188
53. Kameda H, Ueki Y, Saito K, et al. The comparison of efficacy and safety between etanercept (ETN) plus methotrexate (MT) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis; 24-week results from JESMR study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 184
54. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1578–1584
55. Wolfe F, Hawley DJ, Xathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 994–1002
56. van Riel PLC, Taggart AJ, Sany J, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1478–1483
57. van Riel PLC, Freundlich B, MacPeck D, et al. Patient-reported outcome in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1104–1110
58. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических болезней. Издательство «Литтера», Москва, 2003, 506 стр
59. 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: 1357–1362
60. O'Dell JR, Petersen K, Leff R, et al. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 213–218
61. Finckh A, Dehler S, Gabay C et al. The effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population based study. *Ann Rheum Dis* 2008; January 29 on line
62. Ikeda K, Cox S, Emery P. Biological therapy in early arthritis – overtreatment or the way to go? *Arthritis Res Therapy* 2007; 9: 211
63. Machold KP, Nell VPK, Stamm TA, Smolen JS. Traditional DMARD therapy: is it sufficient? *Arthritis Res Ther* 2006;8:21 on line
64. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93
65. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two –year radiographic and clinical outcome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443–1450
66. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Long term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1223–1242
67. Weinblatt ME, Genovese MC, Moreland LW, et al. Efficacy and safety of over 9 years of etanercept (Enbrel) therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Amer Coll Rheum. Annual Sci Meet* 2006 Nov 11–15; Washington DC (abst)
68. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease improvement in disability. *J Rheumatol* 2004; 31: 1532–1557
69. Emery P, Breedveld FC, 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 treatment trial. *Lancet* 2008; July 16, on line
70. Moots R, Kekow J, Sato R, et al Assessment of early treatment with combination of etanercept and methotrexate on functional status among patients with active rheumatoid arthritis: the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II):188
71. Breedveld F, Emery P, Ferraccioli G, et al. Clinical response and remission at 12, 24, and 52 weeks with the combination of etanercept and methotrexate in

the treatment of active rheumatoid arthritis in the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 320

72. Anis A, Zhang W, Emery P, et al. Work-related outcome in early active rheumatoid arthritis: results from the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II):79
73. Tarkeltaub R, Esdaile J, Decary F, Tannenbaum H. A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to younger onset group. *J Rheumatol* 1983; 10: 418-424
74. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Isomaki H, Laakso M. Shift in the incidence of rheumatoid arthritis toward elderly patients in Finland during 1975-1990. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 214:537-542
75. Fleishman RM, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. Response to etanercept (Enbrel) in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003; 30: 691-696
76. Bathon JM, Fleischmann RM, van der Heijde DM, et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 234-243
77. Bakdine C, Delle Sedie A, Bombardieri S. From clinical trials to the bedside: how can we treat patients with rheumatoid arthritis and concurrent morbidities who are generally excluded from randomized controlled clinical trials: *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 893-904
78. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology* 2007; 46: 1122-1125
79. Baumgartner SW, Fleishman RM, Moreland LW et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with early onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004; 31: 1532-1537
80. Keystone E, Freundlich B, Schiff M, et al. Patients with moderate rheumatoid arthritis achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II):186
81. Klareskog L, Moreland LW, Cohen SB, 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
82. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once-weekly administration of 50mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;50:353-63
83. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a sub-optimal response to etanercept 50 mg once a week. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1921-1930
84. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, et al. Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systemic review. *Rheumatology* 2006
85. 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* 5 June 2008. on line
86. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, et al. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 341-345
87. Roux CH, Brocq O, Valerio L, et al. Etanercept versus glucocorticoids intra-articular (IA) injections in rheumatoid arthritis (RA): a randomized double blind study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: (Suppl II):329
88. Villeneuve E, Haraoui B. Switching between TNF- α inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Adv Rheumatol* 2006; 4: 2-8
89. van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumor necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 849-851
90. Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis. Strategies in the management of patients showing an Inadequate response to TNF α antagonist. *Drug* 2008; 68: 591-606
91. Iannone F, Trotta F, Montecucco C, et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effect. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 249-252
92. Cohen G, Courvoiser N, Cohen JD, et al. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 795-800
93. Di Poi E, Perrin A, Morassi MP, et al. Switching to etanercept in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 85-87
94. Brocq O, Plubel Y, Breuil V, et al. Etanercept-infliximab switching in rheumatoid arthritis: 14 out of 131 patients treated with ant-TNF α . *Presse Med* 2002; 62: 1836-1839
95. Gomez-Puerta JA, Sanmartin R, Rodriguez-Cros JR, et al. Etanercept is effective in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab therapy. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 896
96. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, et al. Clinical outcome of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 2356-2359
97. Cantini F, Niccoli L, Porciello G, et al. Switching from infliximab or adalimumab to etanercept 500 mg/once weekly in resistant or intollerant patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (Suppl 9): S384 (abst)
98. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy

- of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switching to etanercept. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 448-453
99. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese post marketing surveillance. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: (Suppl II):181
 100. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 893-899
 101. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007
 102. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417-1423
 103. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefit most from switching to Rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agents? *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II):
 104. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806
 105. Rheumatoid arthritis – adalimumab, etanercept and infliximab (sequential use). <http://www.nice.org.uk/guidance/index>
 106. Blank N, Max R, Briem S, et al. Combination therapy with Rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II):188
 107. Breedveld FC, Kim D, Agarwal S, et al. Safety of TNF inhibition in rheumatoid arthritis patients previously treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl I):TH0206
 108. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1412-1419
 - 108a. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 228-234
 109. Cohen SB, Cohen MD, Cush JJ, et al. Unresolved issue in identifying and overcoming inadequate response in rheumatoid arthritis: weighing the evidence. *J Rheumatol* 2008 35 (Suppl 81):1-30
 110. De Vries N, Tak PP. The response to anti-TNF alpha treatment: gene regulation at the bedside. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 705-707
 111. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, et al. Predictors of response to anti-TNF-α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;
 112. Plenge RM, Criswell LA. Genetic variants that predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: current challenge and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 145-152
 113. Basergio L, Bartholin L, Chantome A, et al. Allele specific binding to the -308 single nucleotide polymorphism site in the tumor necrosis factor-α promoter. *Eur J Immunogenet* 2004; 31: 15-19
 114. Bouma G, Crusius JB, Oudkerk Pool M, et al. Secretion of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha in relation to polymorphism in the TNF genes and HLA-DR alleles: relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 1996; 43: 456-463
 115. Louis E, Franchimont D, Piron A, et al. Tumor necrosis factor (TNF) gene polymorphism influence TNF-α production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 411-406
 116. Guis S, Balanraud N, Bouvenot J, et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor α gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2007; 57: 1426-1430
 117. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, Villinger PM. The -308 tumor necrosis factor-α polymorphism predicts therapeutic response to TNF-α blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology* 2007; 46: 93-9
 118. Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, et al. Genetic markers of the efficacy of tumor necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 526-529
 119. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate and etanercept. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2750-2756
 120. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, et al. A novel polymorphism of FcγRIII (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune diseases. *J Clin Invest* 1997; 100: 1059-1070
 121. Kastbom A, Bratt J, Ernestam S, et al. Fcγ receptor type III genotype and response to tumor necrosis factor-α-blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 448-452
 122. Koczan, Drynda S, Hecker M, et al. Molecular discrimination of responder and nonresponder to anti-TNFα in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arth Res Ther* 2008; 10: R50 online
 123. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакоме-

рации ревматических болезней — ингибирование интерлейкина 6. *Клин Фармакол Терапия* 2008; 1: 60-67

- 123a. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, et al. Association of RF and anti-CCP positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-TNF response in RA. *Ann Rheum Dis* 2008, May 28, on line
124. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, et al. A systemic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and economic of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006; 10 (42)
125. Carltner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398-2408
126. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC musculoskeletal disorders* 2008; 9:52
127. Donahue KE et al. Systemic review: comparative effectiveness and harm of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124-131
128. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology* 2007, on line
129. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observation cohort study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3399-3407
130. Hyrich KM, Symmons DPM, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis. Results from the BSBR. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1786-1794
131. Krisatensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice. Results of a five-years observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in Southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 600-606
132. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl III):iii2-iii22
133. Stone JH. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: an overview of adverse effects. *UpToDate* 2008, May 31, version 16.2
134. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 138-144
135. Solomon DH, Lunt M, Schneeweiss S. The risk of infection associated with tumor necrosis factor α antagonist. Making sense of epidemiologic evidence. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 919-928
136. Козлов РС, Якушин СБ, Насонов ЕЛ. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. *Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2006, 8:314-324
137. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:9-13
138. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-2293
139. Flynn JL, Goldstein, MM, Chan, J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity* 1995; 2:561
140. Benini, J, Ehlers, EM, Ehlers, S. Different types of pulmonary granuloma necrosis in immunocompetent vs. TNFRp55-gene-deficient mice aerogenically infected with highly virulent Mycobacterium avium. *J Pathol* 1999; 189:127
141. Allendoerfer, R, Deepe, GS Jr. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol* 1998; 160:6072
142. Garcia, I, Miyazaki, Y, Marchal, G, et al. High sensitivity of transgenic mice expressing soluble TNFR1 fusion protein to mycobacterial infections: synergistic action of TNF and IFN-gamma in the differentiation of protective granulomas. *Eur J Immunol* 1997; 27:3182
143. Bopst, M, Garcia, I, Guler, R, et al. Differential effects of TNF and LTalpha in the host defense against M. bovis BCG. *Eur J Immunol* 2001; 31:1935
144. Kindler, V, Sappino, AP, Grau, GE, et al. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56:731
145. Kroesen, S, Widmer, AF, Tyndall, A, Hasler, P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:617
146. Crum, NF, Lederman, ER, Wallace, MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:291
147. Gomez-Reino, JJ, Carmona, L, Valverde, VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122
148. Listing, J, Strangfeld, A, Kary, S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403
149. Curtis, JR, Patkar, N, Xie, A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha

- antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1125
150. Curtis JR, Xi J, Patkar N, et al. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56:4226
151. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. 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
152. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalisation for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:628-634
153. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, et al. Antitumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1754-1764
154. Askling J, Forged CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1339-1344
155. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following antitumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2896-2904
156. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098
157. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43:717
158. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261
159. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:372-9
160. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSP biologics register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: (Suppl II):178
161. Askling J, Forged CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7):1986-92
162. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6):1766-72
163. Fonseca JE, Canhao H, Silva C. [Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: The Portuguese experience]. *Acta Reumatol Port* 2006; 31(3):247-53
164. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. The risk of tuberculosis with anti-TNF is higher with monoclonal antibodies than with the soluble receptor. Results of the French 3-year prospective ratio observation. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: (Suppl II): 52
165. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ?. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:12
166. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194:486
167. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1996; 4:25
168. Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:3764
169. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2487
170. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008, Aug 1. on line
171. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, et al. Etanercept treatment for three month is safe in patients with rheumatologic manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology* 2007; 46: 97-99
172. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2862
173. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли Сердечная недостаточность, 2000; 1(4): 139-143
174. Mann D, McMurray J, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109:1594
175. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86:123
176. Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum* 2008; 58:637
177. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003; 7, 6-10

178. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит — модель атеротромбоза РМЖ 2005; 13: 509-512
179. Jacobsson LTH, Turesson C, Culfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-1228
180. Jacobsson LTN, Turesson C, Nilsson J-A, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 670-675
181. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2905-2912
182. Furst DE, Sokolove J, Greenberg J, et al. Risk of elevated liver enzyme (LFTS) with THF inhibitors in rheumatoid arthritis: analysis in 6861 patients with 22552 visits. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 52
183. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 96-100
184. Mongey A-B, Hess EV. Drug insight: autoimmune effects of medications — what's new? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 136-144
185. De Rycke L et al. (2005) Infliximab, but not etanercept, induced IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 2192-2201
186. Eriksson C et al. (2005) Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 64: 403-407
187. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients *J Clin Rheumatol* 2008, on line
188. Benucci M, Saviola G, Baiardi P, et al. Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNF α blocking agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 91-95
189. Gonnet-Gracia C, Barnette T, Richez C, et al. Anti-nuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evaluation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF- α blockers. *Clin Exsp Rheumatol* 2008; 26: 401-407
190. Shakoor N et al. (2002) Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 359: 579-580
191. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 794
192. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:307
193. Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, et al. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest* 2003; 123:2150
194. Seroguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor α antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2757-2764
195. Askling J, Forel CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1414-1420
196. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1433
197. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 40: 1740-1751
198. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:699
199. Wolfe W, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: Analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2886
200. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1608

Поступила 20.09.08