

Этанерцепт в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний

Ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) этанерцепт (Энбрел) – первое биологическое болезньмодифицирующее антиревматическое средство (БМАРС), которое вот уже более 15 лет используют для лечения ревматологической патологии.

ФНО – цитокин, играющий центральную роль в реализации воспалительного процесса в суставах при ревматоидном артрите (РА), ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), псориатическом артрите (ПА) и анкилозирующем спондилоартрите (АСА). В свою очередь, этанерцепт является рекомбинантным химерным белком, состоящим из 2 молекул: растворимой экстрацеллюлярной лигандсвязывающей субъединицы рецептора р75 человеческого ФНО и Fc-субъединицы человеческого иммуноглобулина G₁. Благодаря димерному строению этанерцепт обладает способностью связывать 2 молекулы ФНО. В исследованиях *in vitro* было показано, что по сравнению с мономерным растворимым рецептором этанерцепт подавляет активность ФНО в 50-1000 раз сильнее.

Ревматоидный артрит

В рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) ERA (n=515) и COMET (n=265) у ранее не леченных больных со среднетяжелым/тяжелым РА, находящимся в дебюте своего развития, сопоставляли эффективность этанерцепта и метотрексата. Этанерцепт вводили подкожно в дозе 25-50 мг 1-2 р/нед на протяжении 6-12 мес. Оказалось, что лечение этанерцептом по сравнению с монотерапией метотрексатом достоверно чаще позволяет добиться положительной клинической динамики (по критериям ACR 20, 50, 70). Согласно результатам продленного РКИ ERA (n=206) длительное (на протяжении 10 лет) назначение этанерцепта в 42% случаев привело к стойкому уменьшению числа воспаленных суставов и снижению индекса DAS28-CRP до <2,6. РКИ COMET показало, что положительная динамика («частота ответа по критериям ACR») сохранялась в течение 5 лет. О высокой эффективности этанерцепта при РА также свидетельствуют данные, полученные в РКИ PRIZE (n=306).

У больных с активным РА, резистентным к лечению, комбинация этанерцепта и метотрексата демонстрирует более высокую эффективность, чем монотерапия каждым из этих препаратов. Так, сочетанное применение (на протяжении ≥6 мес) этанерцепта и метотрексата снижало частоту как клинических, так и рентгенологических конечных точек. Об этом свидетельствуют результаты международных РКИ PRESERVE и TEMPO, латиноамериканского исследования (D. Machado et al., 2014), японского (T. Takeuchi et al., 2013), РКИ JESMR, а также тихоокеанского РКИ APPEAL. По данным исследования ADORE, напротив, через 16 нед лечения клинический эффект монотерапии этанерцептом был сопоставим с эффектом его комбинированного применения с метотрексатом. Эффективность этанерцепта как средства терапии РА подтверждается клинической практикой, о чем свидетельствуют данные нескольких крупных постмаркетинговых и обсервационных регистров, в том числе датского, немецкого, итальянского, японского, шведского, британского и американских. Например, в американский регистр CORONA включали информацию о пациентах, получавших этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб. Большая часть больных (n=1475) терапию биологическими БМАРС получала впервые, меньшей части (n=767) эти препараты ранее уже назначали. Через 6; 12 и 24 мес от начала лечения клиническая динамика (ее оценивали

по модифицированным критериям ACR 20, 50, 70 и частоте достижения ремиссии) на фоне назначения этанерцепта была такой же, как и при введении инфликсимаба и адалимумаба. Показательно, что у больных, не получавших ранее биологические БМАРС, показатели клинической динамики и частоты ремиссии были лучше, чем у пациентов, которым эти средства уже вводили. Постмаркетинговое исследование выживаемости при РА (n=13900) подтверждает высокую эффективность как монотерапии этанерцептом, так и его комбинации с метотрексатом. Это также касается больных, которых на этанерцепт перевели после лечения инфликсимабом. Важно, что эффективность препарата не зависит от длительности течения РА. По данным последующего субанализа (n=7099), этанерцепт, который вводили на протяжении 6 мес в дозе 10-25 мг 2 р/нед, вызывал положительную динамику (согласно критериям EULAR) у >80% больных.

Ювенильный идиопатический артрит

Влияние этанерцепта на активность БМАРС-рефрактерной полиартикулярной формы ЮИА у детей изучалось в нескольких небольших проспективных исследованиях, а также в ряде долгосрочных РКИ. Особо показательными в этом отношении являются результаты РКИ CLIPPER. В данное исследование включали пациентов с олигоартикулярной формой активного распространенного ЮИА (n=60), больных с энтезит-ассоциированным артритом (n=38) и ПА (n=29). За пациентами в общей сложности наблюдали в течение 96 нед. В первые 12 нед исследования клиническая динамика (по критерию ACR Ped 30) у больных, получавших этанерцепт, была такой же, как и в исторической когорте. При этом во всех 3 подгруппах доля пациентов, соответствующих ACR Ped 30, оказалась сопоставимой с общепопуляционной (90; 83 и 93% соответственно). Через 12 нед доля больных, достигших критериев ACR Ped 30; 70 и 90, составила 81; 62 и 30% соответственно, причем активность процесса отсутствовала у 12% пациентов. Аналогичная динамика наблюдалась и через 96 нед. Однако свой терапевтический эффект этанерцепт сохранял на протяжении гораздо более длительного времени. Например, согласно данным долгосрочного исследования D. Lovell и соавт. (2008) спустя 8 лет от начала терапии (318 пациенто-лет) ACR Ped 30 удалось достичь у 83% больных, ACR Ped 50 – у 77%, ACR Ped 70 – у 61%, ACR Ped 90 – у 41%, ACR Ped 100 – у 18%. Для сравнения: в РКИ CLIPPER (n=127) через 96 нед доля пациентов, соответствующих перечисленным критериям, была равна 99; 98; 65 и 34%.

Эффективность этанерцепта в реальной клинической практике иллюстрируют педиатрические базы данных, в частности результаты немецких, итальянского, голландского и американского регистров. Согласно полученным данным у детей в возрасте ≥2 лет, которые длительно получали этанерцепт в виде монотерапии либо в комбинации с метотрексатом, наблюдается быстрый и устойчивый терапевтический эффект этанерцепта вне зависимости от варианта манифестации ЮИА. Аналогичные выводы, касающиеся детей в возрасте до 4 лет, были сделаны после изучения данных регистра German JIA Etanercept.

Благодаря крупному (n=173-787) регистру, который проанализировали V. Papsdorf

и соавт. (2011), было установлено несколько предикторов достижения ремиссии у пациентов с ЮИА, получающих этанерцепт. Следует отметить, что в этом исследовании, которое включало детей с БМАРС-резистентным ЮИА, на этанерцепте ремиссию достигли примерно в 50% случаев, тогда как на синтетических лекарственных средствах – в 27%. В качестве предикторов эффективности этанерцепта были идентифицированы: 1) раннее начало лечения; 2) введение препарата хотя бы в минимально рекомендуемой дозе; 3) как можно меньшее количество пораженных суставов; 4) небольшое число баллов, набранных по шкале HAQ; 5) мужской пол.

Псориатический артрит

Как показало крупное РКИ, этанерцепт, который вводили взрослым больным с активным псориазом и ПА в дозе 25 мг 2 р/нед, достоверно снижает активность процесса и уменьшает выраженность поражения кожи через 12; 24 и 36 нед от начала терапии. Кроме того, доля больных, у которых удалось достичь соответствия композитным критериям эффективности, в группе этанерцепта оказалась выше, чем в группе плацебо, как через 12 нед (72 vs 31%), так и спустя 24 нед (70 vs 23%). При этом снизились значения всех индивидуальных показателей активности артрита, в том числе балльной оценки припухлости и болезненности суставов.

Эффективность этанерцепта как средства терапии ПА в условиях клинической практики доказана в исследованиях EDUCATE (n=1122), REPARe (n=110), German Clinical Practice Study (n=1313), а также в ретроспективном анализе крупной базы данных, созданной в США (n=863). В исследовании EDUCATE у большинства пациентов (77%), которым на протяжении 24 нед еженедельно вводили 50 мг этанерцепта, удалось добиться предельной минимизации активности ПА (оценка по шкале PGA). В среднем удельный вес поверхности тела, пораженной псориазом, снизился с 27% (исходно) до 10% (через 24 нед). Общая самооценка течения псориаса, суставной боли и тяжести поражения суставов улучшилась на 2,2; 2,7 и 1,5 пункта соответственно. Результаты анкетирования по вопроснику HR-QOL также демонстрировали улучшение, в том числе по шкалам HAQ-DI и DLQI.

Анкилозирующий спондилит

У взрослых пациентов с АСА этанерцепт, применявшийся в рекомендуемых дозах, достоверно снижал активность заболевания. Об этом свидетельствуют результаты крупных (n>250) международных РКИ, в которых на 12-24 неделе лечения оценивали частоту достижения критерия ASAS20 (первичной конечной точки), а также ряда вторичных конечных точек. По сравнению с плацебо и сульфасалазином, назначаемым в традиционных дозах, этанерцепт эффективнее снижает активность процесса (оценка по ASAS 20, 50, 70, 5/6) и улучшает функциональный статус пациента (оценка по BAS-DAI и BASFI).

Бляшечный псориаз

Согласно выводам крупных международных РКИ, включавших взрослых больных с умеренно выраженным/тяжелым бляшечным псориазом, монотерапия этанерцептом, который вводили в дозе 25-50 мг 2 р/нед, достоверно эффективнее плацебо. Об этом, в частности, свидетельствовали

как динамика показателя PASI75 (первичная конечная точка), так и частота различных вторичных исходов, которые регистрировали спустя 12 нед от начала лечения. Показательно, что благоприятное действие этанерцепта сохраняется и в последующие 12 нед терапии. У больных, которых переводили с плацебо на этанерцепт, активность заболевания также снижалась. Позитивный эффект этанерцепта при умеренно выраженном/тяжелом бляшечном псориазе у детей и подростков (возраст 4-17 лет) продемонстрирован в North American Study. Продолжительность наблюдения, запланированная в этом исследовании, составляет примерно 5 лет. К настоящему времени обнародованы результаты, которые были получены в первые 96 нед. Исследователи пришли к выводу, что длительная терапия этанерцептом позволяет эффективно контролировать активность заболевания.

Профиль безопасности

По данным РКИ, у больных, получающих этанерцепт, характер и частота побочных эффектов, а также количество случаев отмены лекарства из-за возникновения нежелательных реакций не отличаются от аналогичных показателей на фоне приема других препаратов, в том числе плацебо. Например, в исследованиях, включавших пациентов с РА (n=2219, длительность наблюдения ≤80 мес), АСА (n=138, длительность наблюдения ≤6 мес), ПА (n=182, длительность наблюдения ≤24 мес) и бляшечной формой псориаса (n=1204, длительность наблюдения ≤18 мес), было установлено, что вследствие возникновения побочных эффектов прием этанерцепта прекращали примерно 4% больных (US prescribing information, 2013). Большинство побочных эффектов характеризовалось небольшой/умеренной выраженностью и сводилось, главным образом, к инфекциям (например, поражение верхних дыхательных путей, бронхит, цистит, дерматит) либо к местным реакциям, обусловленным инъекциями препарата (болезненность, отечность, зуд, гиперемия либо повышенная кровоточивость). В целом характер и частота побочных эффектов у детей и взрослых, принимающих этанерцепт как средство терапии ЮИА, совпадают. Оценка профиля безопасности, который изучали по объединенной базе данных РКИ (4322 взрослых пациентов с РА, АСА и ПА), показала, что частота нежелательных реакций, серьезных нежелательных реакций, инфекций, клинически значимых инфекций и злокачественных новообразований у лиц в возрасте <65 лет (5895 человеко-лет лечения этанерцептом) и ≥65 лет (903 человеко-года) достоверно не отличается.

Выводы

Этанерцепт, как и прочие биологические БМАРС, произвел революцию в терапии аутоиммунных ревматологических заболеваний. При РА, ЮИА, ПА и АСА этанерцепт, используемый в качестве монотерапии либо комбинированно с метотрексатом, уменьшает выраженность жалоб и физических признаков заболевания, снижает активность воспалительного процесса, улучшает функциональный статус больных и качество их жизни, связанное с состоянием здоровья. При этом перечисленные эффекты препарата сохраняются на протяжении длительного времени. Нежелательные явления, наблюдаемые на фоне лечения этанерцептом, предсказуемы и поддаются коррекции.

По материалам статьи Scott L.J. «Etanercept. A review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Disease»; Drugs. Доступно по ссылке: <http://download-v2.springer.com.proxy1.athensams.net> от 16.04.2015.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

Перевел с англ. Глеб Данин

WUKENB0315025

3

ЕНБРЕЛ працює інакше: це сприяє довготривалим перевагам в ефективності при лікуванні Ваших пацієнтів



**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природніх рецепторів ФНП^{1,2}**

**Немає потреби нарощувати дозу
або збільшувати частоту прийому
препарату^{1,2}**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел.
Реєстраційне посвідчення UA/13011/01/01 від 03.07.2013
2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional
comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists.
J Pharmcol Exper Ther. 2002;301:418-426



За додатковою інформацією звертатися
у Представництво «Файзер Ейч»
Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03608,
м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50



Енбрел®
етанерцепт

Енбрел® (етанерцепт, рекомбінантний хімерний білок р75Fc) 25 або 50 мг етанерцепта у розчині для ін'єкцій у попередньо-наповненому шприці/ручці у комплекті з розчинником та стерильним комплектом для ін'єкцій №4 у пластиковому контейнері.
Коротка інструкція для медичного застосування.

Покази до застосування. Ревматоїдний артрит: в комбінації з метотрексатом, коли відповідь на базисну терапію недостатня, як монотерапія при непереносимості метотрексата, чи коли тривале лікування метотрексатом не потрібно, також для лікування важкого активного та прогресуючого ревматоїдного артрита у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом; поліартрикулярний ювенільний ідеопатичний артрит у дітей та підлітків у віці від 2 років, у яких спостерігається недостатня ефективність або непереносимість метотрексата; псоріатичний артрит активний та прогресуючий у випадках недостатньої відповіді на базисну терапію; тяжкий активний анкілозуючий спондиліт у випадках недостатньої ефективності традиційної терапії; помірний або тяжкий бляшковий псоріаз з протипоказами та непереносимістю іншої системної терапії або якщо це лікування було неефективним; лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріаза у дітей та підлітків у віці від 6 років, у яких при використанні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над перебігом захворювання або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Спосіб застосування та дози:** препарат вводять підшкірно, перед застосуванням нагріти до кімнатної температури (залишити при кімнатній температурі на 10-15 хв). Рекомендована доза 25 мг два рази в тиждень або 50 мг один раз в тиждень. При бляшковому псоріазі аналогічно, або альтернативно можна застосовувати 50 мг два рази в тиждень не більше 12 тижнів. При поліартрикулярному ювенільному ідеопатичному артриті у віці від 2 років доза 0,4 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза 25 мг) два рази в тиждень. При бляшковому псоріазі у дітей від 6 років доза 0,8 мг/кг (максимальна разова доза 50 мг) один раз в тиждень не більше 24 тижнів. **Протипокази:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсиса. Активні інфекційні процеси, включаючи хронічні або локалізовані інфекції. **Побічна дія:** Інфекції, алергічні реакції, зуд, реакції у місці введення. **Особливості застосування:** з обережністю у пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями, при гепатітах В та С, злоякісних новоутвореннях та гематологічних порушеннях в анамнезі, неможна починати лікування при активному туберкульозі, неможна застосовувати живі вакцини одночасно з лікуванням. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** сумісне застосування з анакірою, абатацептом та сульфалазімом не рекомендується. Не слід змішувати Енбрел з іншими лікарськими засобами. **Фармакологічні властивості:** Етанерцепт - хімерний білок рецептора фактора некрозу опухолі людини та р75Fc, отриманий по технології рекомбінантної ДНК методом генної інженерії. **Категорія відпуску:** По рецепту.

Реєстраційне свідоцтво № UA/13011/01/01 від 03.07.2013

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.
Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією.