

Этанерцепт: монотерапия, иммуногенность, модификация терапии (часть 1)

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В статье обсуждаются проблема иммуногенности ингибиторов фактора некроза опухоли- α , которая оказывает влияние на их фармакокинетические свойства, эффективность и безопасность, и результаты клинических исследований, в которых изучались эффективность монотерапии этанерцептом и возможность двукратного снижения дозы препарата в случае достижения стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова. *Этанерцепт, иммуногенность, монотерапия, модификация терапии.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 59-64.

Современная терапия ревматоидного артрита (РА) основывается на концепции “Лечение до достижения цели” и направлена на сохранение высокого качества жизни путем подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента [1]. Чтобы достичь этой цели, всем больным РА следует назначать базисные противовоспалительные препараты (БПВП), прежде всего метотрексат, а при их недостаточной эффективности – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В соответствии с российскими рекомендациями лечение последними при отсутствии особых показаний следует начинать с ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [2], что в значительной степени диктуется большим и длительным опытом их применения в клинической практике.

Этанерцепт (Энбрел) – это циркулирующие рецепторы, которые связываются с ФНО- α и блокируют его биологические эффекты [3]. Эффективность этанерцепта в лечении РА установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях и подтверждается результатами мета-анализа, выполненного Cochrane Collaboration [4]. В статье рассматриваются проблема иммуногенности ингибиторов ФНО- α и некоторые практические аспекты применения этанерцепта, в том числе эффективность монотерапии и возможность модификации терапии у пациентов, достигших стойкой ремиссии заболевания.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Монотерапия этанерцептом

В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России и Европейской антиревматической лиги (EULAR) лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с метотрексатом [5], однако у части больных применение этого препарата невозможно из-за наличия противопоказаний или плохой переносимости, поэтому в таких случаях может потребоваться монотерапия ГИБП. Эффективность монотерапии этанерцептом в дозах 20 и 50 мг/нед подкожно или метотрексатом сравнивали в двойном слепом рандомизированном исследовании ERA (результаты применения дозы 20 мг/нед ниже не приводятся, так как в настоящее время зарегистрированная доза препарата составляет 50 мг/нед) [6]. Следует подчеркнуть, что средняя доза метотрексата в этом исследовании была достаточно высокой (19 мг/нед), что соответствует современным рекомендациям по применению препарата. Доля пациентов, продолжавших терапию в течение 2 лет, в группе этанерцепта была достоверно выше, чем в группе метотрексата (74% и 59%; $p < 0,05$). Этанерцепт превосходил метотрексат по клинической эффективности, которую оценивали на основании частоты ответа по критериям Американской коллегии ревматологии (AKP20; 72% и 59%, соответственно, $p = 0,005$), а также в большей степени улучшал функциональное состояние пациентов (счет HAQ) и подавлял прогрессирование деструктивных изменений суставов. При этом этанерцепт не вызывал появления нейтрализующих антител и имел преимущества перед метотрексатом по переносимости.

Эффективность монотерапии этанерцептом у 315 больных РА, не ответивших на лечение метотрексатом в дозе $\geq 12,5$ мг/нед в течение по крайней мере 12 недель, изучали в клиническом исследовании ADORE [7]. В этом исследовании пациентов основной группы переводили на монотерапию этанерцептом в дозе 50 мг/нед, а больным группы сравнения этанерцепт добавляли к метотрексату. Через 16 недель доля пациентов, у которых счет DAS28 улучшился по крайней мере на 1,2 балла, не отличалась между двумя группами (72,8% и 75,2%, соответственно). Сходные результаты были получены и при анализе других показателей эффективности, в частности частоты ответа по критериям

EULAR и ACR. Частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, также не отличалась между двумя группами. Необходимо отметить, что медиана дозы метотрексата составляла 15 мг/нед, т.е. по крайней мере часть пациентов получали препарат в дозе, которая была меньше рекомендуемой сегодня дозы 20-30 мг/нед [8]. Нельзя исключить, что эффективность комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом была бы выше при применении последнего в более высокой дозе, хотя в рекомендациях EULAR указано, что адекватная доза метотрексата в комбинации с ингибиторами ФНО- α может составлять 10 мг/нед и более [5]. В целом результаты исследования ADORE свидетельствуют о том, что монотерапия этанерцептом целесообразна в тех случаях, когда метотрексат в средней дозе оказывается неэффективным, а увеличить его дозу не удается из-за нежелательных эффектов.

Примером может служить следующее наблюдение.

Больная А., 35 лет, врач. Дебют болезни 3 года назад с полиартрита с поражением мелких суставов кистей, локтевых и голеностопных суставов. Лабораторно: высокая воспалительная активность, повышение содержания РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не выявлены; рентгенологически – неэрозивный артрит. Диагностирован РА и начата терапия метотрексатом, доза которого постепенно увеличена с 7,5 до 25 мг/нед. В течение 3-4 месяцев боли в суставах прекратились, а острофазовые показатели нормализовались. При применении метотрексата в дозах 20-25 мг/нед отмечались диспепсические явления, не требовавшие отмены препарата. Через 1 год повышение активности РА, в связи с чем проведен курс лечения глюкокортикоидами в течение 3 месяцев с кратковременным эффектом. К метотрексату добавлен сульфасалазин, однако препарат был отменен из-за выраженной диспепсии. После замены метотрексата на лефлуномид 20 мг/сут впервые зафиксировано повышение активности АСТ/АЛТ в 7-8 раз по сравнению с верхней границей нормы, что было расценено как лекарственный гепатит. После нормализации активности печеночных ферментов возобновлено лечение метотрексатом 15 мг/нед, которое сопровождалось выраженной диспепсией и повышением активности АСТ/АЛТ в 2-2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы. Переход на парентеральную форму препарата привел к незначительному улучшению состояния, однако сохранялась активность артрита (DAS28 – 4,7), отмечалось прогрессирование рентгенологических изменений. Учитывая недостаточную эффективность и ограниченную переносимость БПВП, 1,5 года назад назначен этанерцепт в дозе 50 мг/нед, лечение метотрексатом продолжено в дозе 15 мг/нед. Через 2 месяца самочувствие значительно улучшилось, а DAS28 снизился до 3,1. Через 6 месяцев достигнута ремиссия артрита (DAS28 – 2,3), доза метотрексата была снижена до 10 мг/нед. Переносимость лечения удовлетворительная, диспепсических явлений не отмечалось, однако сохранялась повышенная активность аминотрансфераз в 1,5-2 раза по сравнению с верхней границей нормы. Год назад в связи с ремиссией РА, наличием нежелательных эффектов при приеме даже низких доз метотрексата, а также в связи с возможным планированием беременности метотрексат был отменен. Продолжена терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед, назначен гидроксихлорохин в дозе 400 мг/сут. В течение года сохраняется стойкая ремиссия РА, переносимость лечения хорошая, планирует беременность.

Сегодня во всех руководствах пациентам с РА рекомендуется назначать ГИБП в сочетании с метотрексатом или другими БПВП, поэтому монотерапия любыми ГИБП не является стандартной практикой. Тем не менее, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что монотерапия этанерцептом дает адекватный клинический эффект и задерживает прогрессирование рентгенологических изменений суставов. Соответственно, она может служить альтернативой комбинированной терапии в тех случаях, когда применение метотрексата невозможно по тем или иным причинам.

Иммуногенность ингибиторов ФНО- α

Хотя ингибиторы ФНО- α обладают высокой эффективностью в лечении РА, тем не менее, примерно 20-30% больных не отвечают на лечение препаратами этой группы, а у части пациентов достигнутый ответ утрачивается в течение первых 2 лет после начала терапии [9]. Хорошо известно, что в последнем случае клинический эффект можно восстановить путем замены ингибитора ФНО- α на другой препарат этой группы. Это свидетельствует о том, что проблема заключается не в неэффективности блокады ФНО- α как таковой, а ухудшение результатов терапии может быть следствием иммуногенности ГИБП, т.е. их способности вызывать образование антител [10]. Возможность появления антител к инфликсимабу была показана еще в 1994 году [11]. В последующем было установлено, что и другие моноклональные антитела к ФНО- α , в том числе адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб, индуцируют формирование антител к Fab-фрагменту, которые обладают нейтрализующей активностью, т.е. подавляют взаимодействие антитела с молекулой ФНО- α [12]. В отличие от моноклональных антител, этанерцепт вызывает образование антител, не обладающих нейтрализующей активностью [13], что может способствовать более стойкому сохранению эффекта при длительном лечении этим препаратом.

Частота определения антител при лечении разными ингибиторами ФНО- α существенно отличается. S. Томас и соавт. провели мета-анализ 68 исследований более чем у 14000 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, получавших ингибиторы ФНО- α [14]. В целом частота образования антител к препаратам этой группы составила 12,7%. Она была самой высокой при применении инфликсимаба (25,3%) и адалимумаба (14,1%), ниже при лечении цертолизумабом (6,9%) и голимумабом (3,8%) и самой низкой при назначении этанерцепта (1,2%). В клинических исследованиях установлено, что наличие нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО- α ассоциируется со снижением сывороточных концентраций и эффективности этих препаратов и увеличением риска некоторых побочных реакций. Например, в регистре DANBIO у 218 больных РА, получавших инфликсимаб, наличие антител к ингибитору ФНО- α сопровождалось снижением его концентрации в сыворотке по сравнению с таковой у пациентов, у которых антитела не определялись [15].

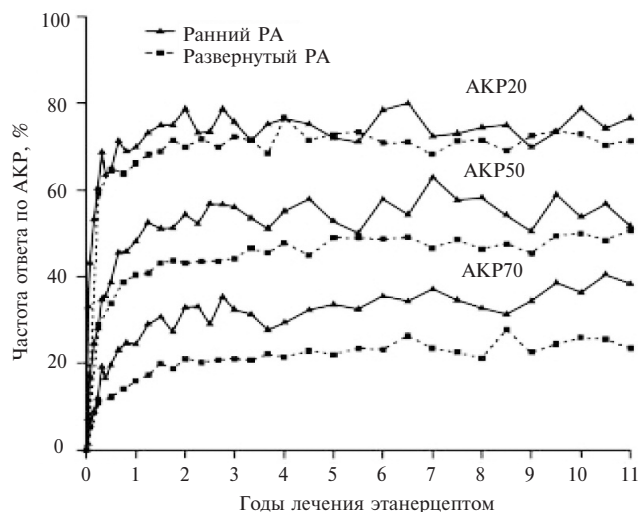


Рис. 1. Частота стойкого ответа по критериям АКР у пациентов с ранним и развернутым РА, получавших длительную терапию этанерцептом

Сходные результаты были получены при применении адалимумаба [16,17]. В небольшом исследовании у 69 больных РА, получавших инфликсимаб или адалимумаб, была выявлена корреляция между титрами антител к ингибиторам ФНО- α и клиническим ответом на лечение [18]. Антитела к инфликсимабу определялись через 6 мес только у 7% больных, ответивших на лечение, были выявлены в низком титре у 50% больных, у которых эффективность терапии была умеренной, и в среднем или высоком титре у 100% больных, не ответивших на лечение. Формирование антител к адалимумабу во всех случаях сопровождалось отсутствием ответа на терапию ГИБП. По данным мета-анализа 12 наблюдательных когортных исследований, появление антител к ингибиторам ФНО- α приводило к снижению частоты ответа на лечение на 68% [19].

При наличии антител к ГИБП может не только изменяться их эффективность, но и увеличиваться риск некоторых нежелательных явлений, особенно инфузионных реакций [9]. D. Pascual-Salcedo и соавт. показали, что сывороточные концентрации антител к инфликсимабу у пациентов, перенесших инфузионные реакции при введении этого препарата, были значительно выше, чем у больных, которые хорошо перенесли лечение ингибитором ФНО- α [20]. В регистре DANBIO наличие антител к инфликсимабу через 6 недель после начала лечения ассоциировалось с увеличением вероятности отмены препарата из-за нежелательных явлений в течение первого года (отношение рисков 5,06; 95% доверительный интервал 2,36-10,84), а все инфузионные реакции наблюдались у пациентов с антителами к инфликсимабу (14% и 0%, соответственно; $p < 0,001$) [15].

Сопутствующее применение иммуносупрессивных препаратов, прежде всего метотрексата, снижает частоту определения антител при лечении инфликсимабом и

адалимумабом примерно на 41% [19], однако полностью не предотвращает их появление.

Пониженная иммуногенность этанерцепта по сравнению с другими ингибиторами ФНО- α может способствовать более длительному сохранению ответа на лечение этим препаратом. Например, M. Weinblatt и соавт. анализировали эффективность и безопасность длительной терапии этанерцептом у 194 больных ранним РА и 217 больных развернутым РА, принимавших участие в двойных слепых исследованиях этого препарата [21]. Полученные данные подтвердили стойкий эффект этанерцепта (рис. 1). Через 10 лет доля пациентов, у которых был достигнут ответ по критериям АКР, фактически не изменилась, причем частота более выраженного улучшения (АКР70) была выше у больных, которые начали лечение на ранней стадии заболевания. M. Hetland и соавт. анализировали результаты длительной терапии ингибиторами ФНО- α у 2326 больных РА, включенных в регистр DANBIO [22]. Через 2 года вероятность отмены инфликсимаба и адалимумаба была примерно в 2 и 1,5 раза, соответственно, выше, чем этанерцепта.

Приводим клиническое наблюдение, в котором после развития вторичной неэффективности первого ингибитора ФНО- α назначение этанерцепта позволило добиться снижения активности РА.

Больная С., 57 лет, педагог. В течение более 7 лет страдает серопозитивным РА с распространенным поражением суставов, в том числе кистей и стоп. Получала терапию метотрексатом (до 25 мг/нед), лефлуномидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, в том числе в составе комбинированной терапии (метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин), периодически курсы приема нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов с кратковременным и неполным эффектом. 3 года назад в связи с сохранением высокой активности болезни и прогрессированием рентгенологических изменений назначен инфликсимаб в дозе 4 мг/кг по схеме 0-2-6 и далее каждые 8 недель в комбинации с низкими дозами глюкокортикостероидов и метотрексатом 20 мг/нед. В течение 3-4 месяцев достигнуто снижение активности болезни, постепенно отменены пероральные глюкокортикоиды, продолжена комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом. Однако через 18 месяцев отмечено нарастание активности РА. Попытки возобновления приема глюкокортикоидов в низкой дозе, повышение дозы инфликсимаба до 5 и 7 мг/кг и уменьшение интервала между инфузиями (до 6 недель) не позволили добиться снижения активности артрита. В связи с неэффективностью инфликсимаба и рецидивом РА (DAS28 – 5,2) был назначен этанерцепт в дозе 50 мг/нед в комбинации с метотрексатом. Через 4 месяца после начала лечения этанерцептом констатирована ремиссия РА (DAS28 – 2,4) при удовлетворительной переносимости лечения. К настоящему времени продолжает терапию в течение более года без нежелательных эффектов и с хорошим клиническим результатом.

Таким образом, при лечении ингибиторами ФНО- α возможно образование специфических антител, которые оказывают влияние на фармакокинетику ГИБП, снижают их эффективность и могут способствовать развитию некоторых нежелательных явлений, прежде всего

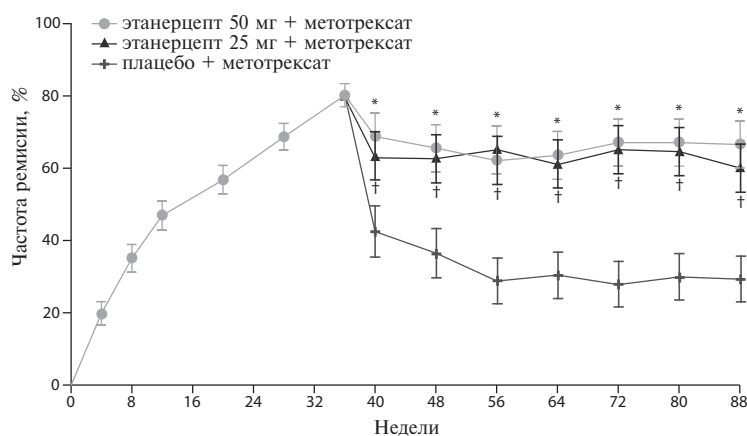


Рис. 2. Процент пациентов с ремиссией РА по DAS 28 при продолжении терапии этанерцептом в дозе 50 мг/нед, снижении дозы до 25 мг/нед или полной отмене ГИБП. * $p < 0,0001$ и † $p < 0,0001$ по сравнению с группой плацебо

инфузионных реакций. При применении этанерцепта антитела формируются очень редко и не обладают нейтрализующей активностью. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что ответ на лечение этанерцептом сохраняется в течение более длительного времени, чем эффект других ингибиторов ФНО- α , хотя интерпретировать эти данные следует осторожно, так как они были получены не в контролируемых клинических исследованиях, а в регистрах.

Модификация терапии у пациентов, достигших стойкой ремиссии заболевания

Если у пациента с РА достигнута цель лечения, т.е. ремиссия или низкая активность синовита, то необходимо продолжать терапию, чтобы сохранить достигнутый эффект и предупредить прогрессирование деструктивных изменений суставов. Однако это не означает, что терапия не может быть изменена [5]. Возможные варианты модификации ее включают в себя снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или отмену ГИБП или прекращение приема БПВП.

В исследовании COMET часть больных РА, которые получали комбинированную терапию этанерцептом и метотрексатом, через 1 год переводили на монотерапию этанерцептом [23]. Частота ремиссии РА через 2 года составила 57% у больных, продолжавших комбинированную терапию, и 50% у пациентов, переведенных на монотерапию ГИБП (разница недостоверная), однако доля больных, у которых отсутствовали признаки прогрессирования рентгенологических изменений, была выше в первой группе (90% и 75%, соответственно; $p=0,008$). Таким образом, прекращение приема метотрексата не привело к существенному ухудшению клинических результатов лечения, но способствовало нарастанию рентгенологических изменений. Тем не

менее, эффективность ступенчатой терапии является обнадеживающей и имеет практическое значение в тех случаях, когда пациенты по тем или иным причинам вынуждены прекратить прием метотрексата. Сходные результаты были получены в исследовании SAMEO, в котором 205 больных рандомизировали через 6 месяцев после начала лечения этанерцептом и метотрексатом и переводили их на монотерапию этанерцептом или продолжали комбинированную терапию [24]. Во всей выборке через 24 месяца комбинированная терапия по эффективности, которую оценивали на основании клинических и рентгенологических показателей, превосходила монотерапию ГИБП, однако в выборке пациентов, достигших ремиссии или низкой активности болезни к моменту рандомизации, результаты последующего лечения были сопоставимыми в двух группах, т.е. отмена метотрексата не привела к снижению эффективности терапии.

В нескольких исследованиях изучалась возможность снижения дозы или отмены этанерцепта у больных РА, получавших комбинированную терапию этим препаратом и метотрексатом. В рандомизированном контролируемом исследовании PRESERVE 834 больных с умеренной активностью РА в течение 36 недель получали этанерцепт 50 мг/нед и метотрексат [25]. В конце открытой фазы 604 больных, достигших ремиссии или низкой активности заболевания, были рандомизированы на три группы и в течение следующих 52 недель продолжали комбинированную терапию этанерцептом в стандартной (50 мг/нед) или сниженной (25 мг/нед) дозе с метотрексатом или монотерапию метотрексатом. В конце двойной слепой фазы (т.е. через 88 недель после начала исследования) доля пациентов с низкой активностью РА была сопоставимой в группах больных, получавших этанерцепт в дозах 50 и 25 мг/нед (82,6% и 79,1%, соответственно), и достоверно выше, чем в группе больных, получавших один метотрексат (42,6%). Таким образом, снижение дозы этанерцепта у больных со стойкой ремиссией РА на фоне комбинированной терапии с метотрексатом не привело к ухудшению результатов лечения, однако полная отмена этанерцепта вызвала значительное ухудшение эффективности терапии.

В рандомизированном исследовании PRIZE у 193 больных РА, ответивших на 52-недельную терапию этанерцептом в дозе 50 мг/нед и метотрексатом, в течение 39 недель оценивали результаты снижения дозы этанерцепта до 25 мг/нед, отмены этанерцепта или обоих препаратов [26]. Частота стойкой ремиссии РА, сохранявшейся после модификации терапии, в этих трех группах составила 63%, 40% и 23%, соответственно, однако достоверной разницы прогрессирования рентгенологических изменений между группами не выявили. После завершения двойной слепой фазы все препараты

отменяли, а пациентов наблюдали еще в течение 26 недель. К концу наблюдения ремиссия сохранялась у 44% больных, получавших во время двойной слепой фазы комбинированную терапию, 29% — монотерапию метотрексатом и 23% — плацебо. Таким образом, ремиссия, достигнутая в результате комбинированной терапии этанерцептом в дозе 50 мг/нед и метотрексатом, после снижения дозы ГИБП до 25 мг/нед сохранялась значительно чаще, чем после отмены этанерцепта или обоих препаратов. Результаты исследования PRIZE свидетельствуют о том, что у части больных со стойкой ремиссией РА возможна полная отмена не только ГИБП, но и метотрексата.

В рандомизированном исследовании DOSERA также изучали последствия снижения дозы или отмены этанерцепта у 91 больного, у которого комбинированная терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед и метотрексатом привела к стойко низкой активности РА [27]. В течение 48 недель развитие обострения наблюдали у 48% и 56% больных, продолжавших прием метотрексата в сочетании с этанерцептом в полной или сниженной дозе, соответственно, и 87% пациентов, получавших только метотрексат. Медиана времени до обострения в первых двух группах (48 и 36 недель, соответственно) достоверно превышала таковую у больных, прекративших прием этанерцепта (6 недель). После возобновления введения этанерцепта открытым методом отмечалось быстрое снижение активности РА.

В исследовании STRASS у больных со стойкой ремиссией РА сравнивали эффективность продолжения терапии этанерцептом или адалимумабом в полных дозах или постепенного снижения интенсивности терапии путем увеличения интервалов между инъекциями ингибиторов ФНО- α вплоть до полной их отмены [28]. В случае развития обострения интервал дозирования уменьшали до предыдущей ступени. В конечном итоге у 39,1% больных этой группы ингибиторы ФНО- α были отменены, у 35,9% — интервал между инъекциями был увеличен, а у 20,3% — не удалось уменьшить интенсивность терапии ГИБП. Частота рецидивов у пациентов, у которых постепенно отменяли ингибиторы ФНО- α , была достоверно выше, чем у больных, которые не изменяли интервал между инъекциями этих препаратов (76,6% и 46,5%, соответственно; $p=0,0004$). При этом разницы прогрессирования структурных изменений суставов между двумя группами не выявили. Риск рецидива при лечении адалимумабом был выше, чем при терапии этанерцептом (77,4% и 60,3%, соответственно; $p=0,03$).

Ниже представлено наблюдение пациента с успешным снижением дозы этанерцепта после достижения стойкой ремиссии РА.

Больной Р., 52 лет, предприниматель. Болен в течение 8 лет, в дебюте — типичный полиартрит с высокой воспалительной активностью, повышением уровня РФ, АЦЦП и антител к МСV; другие иммунологические тесты без отклонений. Диагностирован РА. Комбинированная терапия глюкокортикоидами + метотрексатом (до 25 мг/нед) в течение 6 месяцев позволила достичь низкой активности болез-

ни, однако в последующем развился рецидив РА. Умеренная-высокая активность сохранялась несмотря на попытку комбинированной терапии метотрексатом (25 мг/нед) + сульфасалазином (2000 мг/сут) + гидроксихлорохином (400 мг/сут), а также нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. При назначении комбинации метотрексата (20 мг/нед) + лефлуномида (20 мг/сут) — два эпизода герпетической инфекции. В связи с сохранением активности болезни (DAS28 — 4,9) 4 года назад к метотрексату добавлен этанерцепт в дозе 50 мг/нед, что привело к разрешению артритов и снижению маркеров острофазового воспаления (DAS28 — 3,0) в течение 3 месяцев. В последующем на протяжении 3 лет сохранялась ремиссия РА, доза метотрексата была постепенно снижена до 10 мг/нед. Переносимость лечения была удовлетворительной. Лабораторно оставалось повышенным содержание РФ и АЦЦП. Около года назад в связи с длительной ремиссией РА доза этанерцепта снижена до 25 мг/нед, продолжал прием метотрексата в дозе 10 мг/нед. В течение года сохраняется ремиссия РА (DAS28 — 1,9).

Таким образом, результаты клинических исследований у больных, достигших стойкой ремиссии РА в результате комбинированной терапии этанерцептом и метотрексатом, показали, что отмена метотрексата не приводит к существенному ухудшению эффективности лечения, в то время как снижение дозы этанерцепта и особенно его полная отмена сопровождались увеличением частоты обострений заболевания. Тем не менее, у части пациентов ремиссия РА сохранялась несмотря на снижение дозы этанерцепта до 25 мг/нед, увеличение интервала между инъекциями или отмену препарата. Полученные данные позволяют сделать вывод, что в случае стойкой ремиссии РА на фоне терапии этанерцептом доза препарата может быть уменьшена до 25 мг/нед, в то время как увеличение интервалов между введениями ГИБП или полная его отмена нежелательны. Обоснованность такого подхода подтверждается и результатами мета-анализа, выполненного экспертами Cochrane Collaboration [29].

Заключение

Ингибиторы ФНО- α — это неоднородная группа препаратов, которые отличаются по химическому строению, фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. При лечении любыми ингибиторами ФНО- α возможно образование специфических антител, однако при применении этанерцепта они определяются очень редко, не обладают нейтрализующей активностью и, соответственно, не должны влиять на эффективность препарата. Для профилактики образования антител ГИБП применяют в сочетании с метотрексатом или другими БПВП. Низкая иммуногенность этанерцепта позволяет использовать его для монотерапии РА в тех случаях, когда применение метотрексата невозможно по тем или иным причинам. Результаты клинических исследований показали, что монотерапия этанерцептом дает адекватный клинический эффект и задерживает прогрессирование рентгенологических изменений суставов. Кроме того, данные клинических исследований последних лет свидетельствуют о том, что в случае стойкой ремиссии РА на фоне терапии этанерцептом

доза препарата может быть уменьшена до 25 мг/нед. Таким образом, результаты клинических исследований этанерцепта расширяют возможности персонализированной терапии РА и оптимизации затрат на лечение при достижении длительной ремиссии или низкой активности заболевания.

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma J, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология 2014;52:477–94.
- Насонов Е.Л. Этанерцепт. В кн. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л.Насонова. М., ИМА-Пресс, 2013:168–82.
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 May 31;5:CD004525.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443–50.
- van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, MacPeck D; Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1478–83.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российский и международные рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия* 2016;25(1):67–77.
- Schaeverbeke T, Truchet ME, Kostine M, Barnette T, Bannwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):210–20.
- Murdaca G, Span F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, Puppo F. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: what is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(1):43–52.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125–7.
- Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:82–9.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165–78.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015;29(4):241–58.
- Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology* 2013;52:1245–53.
- Bartelds GM, Wijnbrandts CA, Nurmohamed MT et al. Clinical response to adalimumab: relationship to antiadalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–6.
- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305(14):1460–8.
- Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739–45.
- Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the lit-

- erature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1947–55.
- Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1445–52.
- Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(3):373–82.
- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):22–32.
- Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al; Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010;62(3):674–82.
- Keystone EC, Pope JE, Thorne JC, Poulin-Costello M, Phan-Chronis K, Vieira A, Haraoui B; CAMEO Investigators. Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):327–34.
- Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381(9870):918–29.
- Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, Combe B, Emilio Martin Mola E, Buch MD, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;371:1781–92.
- van Vollenhoven RF, Stergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):52–8.
- Fautrel B, Pham T, Alfaia T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):59–67.
- van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9:CD010455.

Etanercept: monotherapy, immunogenicity and modification of treatment (part I)

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Etanercept is a fully-human soluble receptor Fc fusion protein. The article summarizes the results of clinical studies of etanercept and immunogenicity of TNF inhibitors. Formation of anti-drug antibodies can modify their pharmacokinetics, efficacy and safety. Etanercept is less immunogenic compared with the other TNF inhibitors. Clinical studies showed that etanercept is effective as monotherapy and can be given alone to patients who are intolerant of methotrexate. Recent evidence suggest that the dose of etanercept can be reduced once a treatment target has been sustained.

Key words. *Etanercept, immunogenicity, modification of treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 59–64.