

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ СИСТЕМНОЇ ФОРМИ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІПАТИЧНОГО АРТРИТУ

В.В. Бережний, Т.В. Марушко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Наведено дані рандомізованого дослідження застосування тоцилізумабу у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом. Показано ефективність препарату.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит, системна форма, лікування, тоцилізумаб.

На сучасному етапі при використанні класифікації ювенільних ідіопатичних артритів ILAR (Durban, 1997) виділяється системний варіант перебігу хвороби, при якому відбувається залучення у патологічний процес внутрішніх органів та систем, ураження яких може передувати ураженню суглобів, а важкість перебігу обумовлена загальним станом хворого [2,6,17]. Системний варіант становить до 20% випадків усіх форм ювенільного ідіопатичного артрити (ЮІА), може розвинути у будь-якому віці, хлопчики та дівчатка хворіють з однаковою частотою [2].

Початок системного варіанту характеризується виникненням фебрильної або гектичної лихоманки на тлі ознобу, підвищення температури, яка спостерігається у другій половині ночі або вранці. Зниження температури супроводжується рясним потовиділенням, слабкістю. На тлі лихоманки виникає висип на шкірі, який характеризується поліморфізмом з симетричністю ураження, локалізується у ділянці суглобів, на бокових поверхнях тулуба, кінцівках, обличчі. Характер висипу плямистий (дрібний, зливний), тривалість наявності висипу або періодів його оновлення різноманітна, він може виникати та зникати протягом доби, не супроводжується свербіжем, може переходити в окремих випадках у геморагічну висипку. Дитина скаржиться на слабкість, швидко втомлюваність, знижується апетит, спостерігається швидко втрата ваги.

Поляртирит – основний системний прояв ЮІА, він присутній у більшості хворих і є підставою для встановлення діагнозу. Однак поряд з артритом у хворих на ЮІА можуть виникати й інші зміни, які вказують на те, що запальний процес не обмежується ураженням суглобів, а має більш поширений характер. Ознаки генералізації запалення мають різкі відмінності за характером, механізмами розвитку і ступенем потенційної небезпеки для хворого. Їх можна позначити як системні позасуглобові прояви ЮІА. Серед уражень внутрішніх органів можна виділити ураження серцево-судинної системи, легень, нирок, печінки, лімфатичної системи, судин. Іноді системні ураження виникають без явищ суглобового синдрому або передують йому.

Багатофакторні ураження органів та систем при системному варіанті ревматоїдного артрити пов'язують з ініціацією цитокінами каскаду аутоімунних запальних реакцій, які забезпечують клінічну реалізацію патологічного процесу [13,15]. Активізація імунної системи при ревматоїдному артриті пов'язана з порушенням балансу між прозапальними (TNF α , IL-1, IL-6) і протизапальними (IL-4, IL-10) цитокінами, що призводить до хронізації та прогресування запального процесу в суглобах. Встановлено, що при ревматоїдному артриті в тканинах суглобів продукується надмірна кількість цитокінів макрофагального походження (TNF α , IL-1, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор) при мінімальній продукції Т-клітинних цитокінів (IL-2, IL-3, IL-4, гамма-інтерферону). Різні клінічні і біологічні прояви

системного ювенільного ревматоїдного артрити, що включають лихоманку, висип, артрит, лімфаденопатію, атрофію м'язів, схуднення, анемію, синтез білків гострої фази, активацію Т- та В-клітин, фібробластів, запалення та проліферацію клітин синовіальної оболонки, кісткову резорбцію, пов'язують з підвищенням синтезом та активністю інтерлейкіну-1 (IL-1) альфа і бета, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) та інтерлейкіну-6 (IL-6) [16]. У більшості робіт було показано, що системний варіант захворювання корелює з підвищенням саме рівня IL-6 та його розчинного рецептора, який посилює активність самого цитокіну, антагоніста IL-1, синтез якого стимулюється IL-6.

Крім того, виразність генералізованого або навколосуглобового остеопорозу, який часто спостерігається при тяжкому перебігу захворювання, тісно корелює з концентрацією IL-6 в кістковому мозку [1]. Було виконано декілька клінічних випробувань з метою дослідити роль IL-6 в якості потенційної терапевтичної мішені при ревматоїдному артриті (РА) та ЮІА. Більшість даних отримано у дослідженнях гуманізованого моноклонального антитіла до рецепторів IL-6 тоцилізумабу. Результати клінічних випробувань, проведених по всьому світу, дали можливість визначити важливу роль тоцилізумабу як інгібітора IL-6 в лікувальних алгоритмах щодо ЮІА.

Лікування системної форми ЮІА проводиться відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит (наказ МОЗ України від 22.10.2012 р. №832), який був створений на засадах доказової медицини та увібрав у себе результати світових багаточисельних досліджень. Загальноприйнято при системному варіанті ЮІА призначати глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, метотрексат. У разі недостатньої ефективності призначеної терапії, за наявності високої активності запального процесу призначається блокатор IL-6 тоцилізумаб. Пропонуються дані про досвід застосування тоцилізумабу у дітей.

Fabrizio De Benedetti, M.D., Ph.D., Hermine I. Brunner, M.D., Nicolino Ruperto, M.D., M.P.H., Andrew Kenwright, B.Sc., Stephen Wright, M.D., Inmaculada Calvo, M.D., Ruben Cuttica, M.D., Angelo Ravelli, M.D., Rayfel Schneider, M.D., Patricia Woo, M.D., Ph.D. et al. Рандомізоване дослідження тоцилізумабу у пацієнтів із системним ювенільним ідіопатичним артритом THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 367;25 2012

Це дослідження третьої фази було проведене для оцінки ефективності і безпеки тоцилізумабу у дітей із системною формою ЮІА. Діти отримували базисну терапію (метотрексат, глюкокортикостероїди) за принципом моделювання. Автори надають дані з ефективності та безпеки лікування тоцилізумабом в рандомізованій, подвійній сліпій, плацебо-контрольованій фазі дослідження та з подальшої відкритої розширеної фази тривалістю мінімум один рік.

Методика. Дизайн дослідження

Це поточне 5-річне дослідження проводили у 43 дослідницьких центрах — членах Організації з міжнародних досліджень в галузі дитячої ревматології (PRINTO) та Спільної групи з досліджень в галузі дитячої ревматології (PRCSG). Дослідження складалося з двох частин: 12-тижневої рандомізованої, подвійної сліпої, плацебо-контрольованої фази з двома паралельними групами, та відкритої розширеної фази з однією групою (тривалістю максимум 5 років).

Пацієнти були випадковим чином розподілені зі співвідношенням 2:1 до груп прийому тоцилізумабу (в дозі 12 мг на кілограм при вазі <30 або в дозі 8 мг на кілограм при вазі 30 кг) чи до групи прийому плацебо. Кожні 2 тижні протягом 12 тижнів пацієнти отримували внутрішньовенно препарати відповідно до розподілу дослідження. Пацієнти були розподілені за групами відповідно до ваги (<30 кг та 30 кг), тривалості захворювання (<4 років та 4 роки), супутньої дози пероральних глюкокортикоїдів та супутньої терапії метотрексатом (терапія проводиться чи не проводиться). Пацієнтам було запропоновано відкритий прийом тоцилізумабу, якщо вони відповідали попередньо встановленим критеріям відсутності відповіді на проведену терапію: гарячка (>38°C протягом 3 днів поспіль), ураження внутрішніх органів (симптоматичний серозит), синдром активації макрофагів чи оцінка загострення ЮІА 30 за шкалою АСР (погіршення на 30% за трьома або більше ознаками з основного набору для оцінки ЮІА, встановленого Американським коледжем ревматології [АСР], і поліпшення на 30% максимум за однією ознакою). На дванадцятому тижні всі пацієнти, які приймали плацебо, перейшли на відкрите лікування тоцилізумабом. Допускалося поступове зниження дози глюкокортикоїдів (починаючи з шостого тижня) при сприятливому перебігу основного захворювання.

Пацієнти

Пацієнти, які відповідали критеріям, були у віці від 2 до 17 років, мали прогресуючий перебіг системного ЮІА (протягом 6 місяців) та відсутність адекватної відповіді на

нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди. У більшості пацієнтів спостерігалася наявність до п'яти активних суглобів із супутньою гарячкою (>38°C протягом 5 днів за 14-денний період відбору).

Лікування проводилось стабільними дозами НПЗП, пероральними глюкокортикоїдами (в максимальній дозі 0,5 мг преднізону на кілограм маси тіла на день чи в дозі 30 мг на день) та метотрексатом (≤ 20 мг на квадратний метр площі поверхні тіла протягом 8 тижнів). Інші протиревматичні препарати, що змінюють перебіг захворювання, або біологічні препарати не допускалися.

Оцінка та результати

Клінічна оцінка, що проводилася раз на два тижні, включала шість показників з основного набору АСР для оцінки ЮІА: кількість суглобів, уражених артритом в активній формі; кількість суглобів з обмеженим діапазоном рухливості (кожна з вищезазначених ознак оцінюється сертифікованим лікарем, якому невідомий рандомізаційний код дослідження); глобальна оцінка активності захворювання лікарем (за шкалою від 0 до 100: чим вища оцінка, тим більша активність захворювання); глобальна оцінка загального стану здоров'я батьками чи пацієнтом (за шкалою від 0 до 100: чим вища оцінка, тим більша активність хвороби); функціональний статус (оцінений за допомогою Індексу інвалідизації за Анкетною оцінкою стану здоров'я дітей [СНАQ-DI], за шкалою від 0 до 3 (чим вища оцінка, тим вищий ступінь інвалідизації)); швидкість осідання еритроцитів. Дані про гарячку, яка оцінювалася за допомогою тимпанічного термометра, та висипання заносилися до домашніх електронних щоденників мінімум двічі на день (вранці та ввечері).

Первинний результат — це кількість пацієнтів, у яких відмічалася оцінка відповіді ЮІА за шкалою АСР, визначена як поліпшення на 30% або більше трьох чи більше із шести показників з основного набору АСР для оцінки ЮІА, та погіршення не більше, ніж однієї ознаки, не більше, ніж на 30%, а також відсутність гарячки.

Гарячка вважалася наявною, якщо одне чи більше вимірювань, записаних двічі на день, демонструвало температуру 37,5°C або вище, або якщо вимірювання не про-

Таблиця 1

Вихідні демографічні дані та клінічні характеристики пацієнтів, які пройшли рандомізацію*

Характеристика	Плацебо (n=37)	Тоцилізумаб (n=75)
Жінок – кількість (%)	17 (46)	39 (52)
Білих – кількість (%)†	32 (86)	67 (89)
Вік, років	9,1±4,4	10,0±4,6
Вага, кг	31,7±16,8	34,7±20,9
Тривалість захворювання, років	5,1±4,4	5,2±4,0
Попереднє використання БПП, які модифікують перебіг захворювання		
Середня кількість БПП, які модифікують перебіг захворювання	1,4±1,4	1,3±1,1
≥1 БПП, який модифікує перебіг захворювання – кількість (%)	25 (68)	55 (73)
Метотрексат	20 (54)	45 (60)
Циклоспорин	12 (32)	21 (28)
Сульфасалазин	4 (11)	6 (8)
Талідомід	3 (8)	7 (9)
Інші‡	11 (30)	16 (21)
Попереднє використання біологічних препаратів – кількість (%)	29 (78)	63 (84)
Попереднє використання інгібітору інтерлейкіну-1 – кількість (%)	13 (35)	41 (55)
Попереднє використання препаратів проти ФНП – кількість (%)	26 (70)	55 (73)
Метотрексат		
Поточне використання – кількість (%)	26 (70)	52 (69)
Середня доза, мг/м ² /тиждень	9,4±7,1	9,4±7,1
Пероральні глюкокортикоїди		
Поточне використання – кількість (%)	31 (84)	70 (93)
Середня доза, мг/кг/день	0,27±0,17	0,29±0,18

Зміна основних змінних за шкалою ACR та системних і лабораторних показників ЮІА порівняно з вихідним рівнем під час подвійної сліпої фази*

Змінна	Плацебо (n=37)		Тоцилізумаб (n=75)		Розбіжність (95% ДІ)
	Вихідний рівень	Тиждень 12	Вихідний рівень	Тиждень 12	
Відповідь ЮІА 30 за шкалою ACR та відсутність гарячки – кількість (%)	—	9 (24)	—	64 (85)	61 (від 45 до 78)
Основний набір змінних ACR†					
Кількість суглобів, уражених артритом в активній формі‡	16,9	15,3	21,3	7,6	-70,4 (від -92,3 до -48,5)
Кількість суглобів з обмеженим діапазоном рухливості¶	17,9	17,2	20,7	10,4	-86,9 (від -128,9 до -44,8)
Глобальна оцінка активності захворювання лікарем	61,4	53,8	69,6	22,1	-53,5 (від -66,1 до -40,8)
Глобальна оцінка загального стану здоров'я пацієнтом**	56,3	54,4	60,3	21,8	-71,0 (від -88,1 до -53,9)
Оцінка за шкалою CHAQ-DI ††	1,7	1,5	1,7	1,0	-55,7 (від -82,1 до -29,2)
ШОЕ, мм/год	54,1	59,8	57,6	4,4	-128,9 (від -154,3 до -103,5)
Системні ознаки – кількість/загальна кількість (%)‡‡					
Гарячка	24/37 (65)	19/24 (79)	41/75 (55)	6/41 (15)	65,3 (від 40,6 до 90,0)
Висипання¶¶	18/37 (49)	16/18 (89)	22/75 (29)	8/22 (36)	52,1 (від 21,6 до 82,5)
Лабораторні показники – кількість/загальна кількість (%)‡‡					
Підвищені рівні С-реактивного білка	34/37 (92)	32/34 (94)	72/75 (96)	1/72 (1)	93,1 (від 78,4 до 100)
Анемія***	29/37 (78)	27/29 (93)	50/75 (67)	10/50 (20)	73,9 (від 55,5 до 92,3)
Тромбоцитоз†††	26/37 (70)	25/26 (96)	52/75 (69)	5/52 (10)	88,3 (від 69,4 до 100)
Гіперферитинемія††††	15/37 (41)	13/15 (87)	23/75 (31)	2/23 (9)	86,7 (від 52,4 до 100)

Примітки. р<0,001 для всіх порівнянь. ACR – американський коледж ревматології, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів. ДІ – довірчий інтервал.

†Всі значення усереднені.

‡Діапазон вірогідних значень для кількості суглобів, уражених артритом в активній формі, був від 0 до 71.

¶Розбіжність є скоригованою середньою розбіжністю зміни відсотка порівняно з вихідним рівнем.

¶¶Діапазон вірогідних значень для кількості суглобів, уражених артритом в активній формі, був від 0 до 67.

‡‡Глобальна оцінка активності хвороби лікарем була заснована на 100-мм візуальній аналоговій шкалі від 0 до 100, причому чим вища оцінка, тим більша активність захворювання.

**Глобальна оцінка загального стану здоров'я пацієнтом була заснована на 100-мм візуальній аналоговій шкалі від 0 до 100, причому чим вища оцінка, тим більша активність захворювання. За потреби ця оцінка виконувалася батьками чи опікуном (див. Допоміжний додаток).

†† Оцінки відповідно до Індексу інвалідизації за Анкетною оцінкою стану здоров'я дітей (CHAQ-DI) від 0 до 3; чим вища оцінка, тим більший ступінь інвалідизації.

‡‡‡Вихідні дані – це кількість та відсоток пацієнтів з порушеннями, причому кількість пацієнтів у досліджуваній групі використовується у якості знаменника. Дані з тижня 12 – це кількість та відсоток пацієнтів з персистуючими порушеннями, причому кількість пацієнтів, які мали порушення на вихідному рівні, використовувалася у якості знаменника.

‡‡‡‡Значення – це зважені відсотки з урахуванням стратифікаційних факторів, застосованих під час рандомізації.

¶¶¶Висипання визначалося як висипання через системну активність захворювання, яке виникло в період 14 днів до точки часу.

Верхня межа норми для С-реактивного білка в цьому дослідженні становила 0,28 мг на децилітр.

*** Анемія визначалася як рівень гемоглобіну, нижчий за нижню межу норми, встановленої для віку та статі пацієнта.

†††Тромбоцитоз визначався як число тромбоцитів, що перевищувало верхню межу норми, встановлену для віку та статі пацієнта.

††††Підвищений рівень феритину визначався як рівень феритину, що перевищувало верхню межу норми, встановлену для віку пацієнта

водилися протягом 4 або більше днів. Оцінки ACR 50, ACR 70 та ACR 90 (визначені як поліпшення щонайменше на 50%, 70% і 90% відповідно, мінімум трьох із шести основних критеріїв оцінки ЮІА). Загострення, захворювання в неактивній формі та виконання інструкції з поступового зниження доз глюкокортикоїдів були оцінені незалежними експертами, яким був невідомий рандомізаційний код дослідження, у координаційних центрах PRINTO та PRCSG відповідно до схвалених критеріїв.

Статистичний аналіз

Загалом для участі у дослідженні було зареєстровано 112 пацієнтів. Всі порівняння проводилися між тоцилізумабом (в дозі 8 мг на кілограм та 12 мг на кілограм) та плацебо.

Демографічні дані та вихідні характеристики захворювання були узагальнені за допомогою описової статистики. Ефективність на подвійній сліпій фазі оцінювалася за допомогою модифікованого аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, який включає хворих, що отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Всі аналізи, у тому числі вторинні результати, були попередньо визначені та включали коригування з урахуванням стратифікаційних факторів під час рандомізації. Пацієнтів було розподілено за категоріями наявності та відсутності відповіді. Пацієнти, які не завершили дослідження, були класифіковані як такі, що не мали відповіді. У підтверджуючих аналізах застосовували логістичну регресію.

Для результатів, заснованих на зміні порівняно з вихідним рівнем, застосовували варіаційний аналіз. Виконання дослідження передбачало, що аналізи будуть проведені лише для даних про пацієнтів, які завершили дослідження. Для проведення аналізу серед порівнянних груп використовували метод переносу даних з останнього спостереження, причому до аналізу було включено найновіші дані з оцінки відповіді ЮІА за шкалою ACR після вихідного рівня. Результати цих двох аналізів були подібними. Під час відкритої розширеної фази вихідні дані були отримані в день першої інфузії тоцилізумабу пацієнтам, які перейшли з плацебо на тоцилізумаб. Результати подані за період до 52 тижня лікування тоцилізумабом.

Результати. Досліджувані пацієнти

Із 112 пацієнтів, зареєстрованих для участі, 37 були випадковим чином розподілені до групи прийому плацебо, а 75 – до групи прийому тоцилізумабу. Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання були збалансовані між групами (табл. 1, 2). Пацієнти мали персистуючий перебіг хвороби (середня тривалість 5 років) та поліартрит (велика кількість суглобів, уражених артритом в активній формі), причому приблизно у половини були системні ознаки (гарячка чи висипання) на момент реєстрації.

Загалом 20 пацієнтів, які отримували плацебо (54%), відповідали критерію відсутності відповіді (включаючи

АКТЕМРА®

тоцилизумаб

Рекомендовано Министерством здравоохранения Украины
для лечения ювенильного артрита

Приказ Министерства здравоохранения Украины от 22.10.2012 г.

Единственный препарат, одобренный
для лечения системного ювенильного
идиопатического артрита у детей с 2-х лет¹⁻³

Эффективность в отношении и системных и
суставных проявлений сЮИА^{1, 4-7}

Возможность преодолеть зависимость от
глюкортикоидов^{1, 4-7}

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра®.
2. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm251572.htm> (дата последнего посещения 16.01.12.).
3. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d1248jse-nabled=true (дата последнего посещения 16.01.12.).
4. De Benedetti F et al. Oral presentation at ACR 74th Annual Scientific Meeting; November 2010; Atlanta, USA. Abstract #1434.
5. De Benedetti F et al. Oral presentation at EULAR; June 2010; Rome, Italy. Abstract #OP0273.
6. <http://www.actemra.com/hcp/sjia/clinical-data.html> (дата последнего посещения 27.01.2012)
7. De Benedetti F et al. Ann Rheum Dis 2011; 70 (Suppl 3):67; Presentation OP0006 at EULAR 2011.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Актемра

Загальна характеристика:
міжнародна непатентована назва: тоцилізумаб;
основні властивості лікарської форми: тоцилізумаб - рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептору інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів ІgG1.
Якісний та кількісний склад:
діюча речовина: 1 флакон містить 80 мг (концентрація у флаконі 80 мг/4 мл) або 200 мг (концентрація у флаконі 200 мг/10 мл) або 400 мг (концентрація у флаконі 400 мг/20 мл) тоцилізумабу;
допоміжні речовини: полісорбат 80, сахароза, динатрію фосфат додекагідрат, натрію дигідрофосфат дигідрат, вода для ін'єкцій.
Форма випуску. Концентрат для приготування розчину для інфузії.
Показання для застосування.
Ревматоїдний артрит. Системний ювенільний ідіопатичний артрит. Активний системний ювенільний ідіопатичний артрит у хворих віком від 2-х років і старших, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію НПВЗ і системними кортикостероїдами. Актемра може призначатися як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості МТ або коли лікування МТ недовірне), так і в комбінації з метотрексатом (МТ).
Спосіб застосування та дози.
Пацієнтам з масою тіла <30кг становить 12 мг/кг 1 раз на 2 тижні, пацієнтам з масою тіла ≥30кг - 8 мг/кг, 1 раз

на 2 тижні внутрішньовенно крапельно протягом щонайменше 1 год.
Актемра розводиться спеціалістом до 100 мл стерильним 0,9% розчином натрію хлориду в асептичних умовах.
Побічна дія.
Для опису частоти побічних реакцій використовуються наступні категорії: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 і <1/10), рідко (≥1/1000 і <1/100). Інфекції: дуже часто - інфекції верхніх дихальних шляхів. Порушення шлунково-кишкового тракту: часто - виразки ротової порожнини, гастрит, біль в животі, зміни шкіри та її похідних; часто - висип, свербіж, кропив'янка. Порушення центральної та периферичної нервової системи: часто - головний біль, запаморочення. Серцево-судинні порушення: часто - гіпертензія. Порушення дихальної системи: часто - кашель, задишка. Організм в цілому та реакції в місці введення: часто - периферичні набряки. Зміна лабораторних показників: часто - лейкопенія, нейтропенія, гіперхолестеринемія, підвищення печінкових трансаміназ.
Противпоказання. Гіперчутливість до тоцилізумабу або будь-якого іншого компонента препарату.
Особливості застосування.
Інфекції: не слід починати лікування Актеврою пацієнтам з активними інфекційними захворюваннями. При розвитку серйозних інфекцій терапію Актеврою слід припинити до усунення інфекції.
Виробник. Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд, Японія для Ф. Хоффманн - Ла Рош Лтд, Швейцарія
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Актемра.
Сертифікат про держ. реєстрацію медичного імунобіологічного препарату №768/11-30020000 від 08.06.11.
Умови відпуску. За рецептом.
Пакування. По 80мг/4мл, 200 мг/10мл або 400/20мл у

Медицинская информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Для размещения в специализированных изданиях, распространения на специализированных конференциях.

ООО «Рош Украина»
01030 Киев, ул. Б. Хмельницкого, 19-21, БЦ «Леонардо», 10 этаж
Тел. +380 44 354 30 40 Факс + 380 44 354 30 41
www.roche.ua

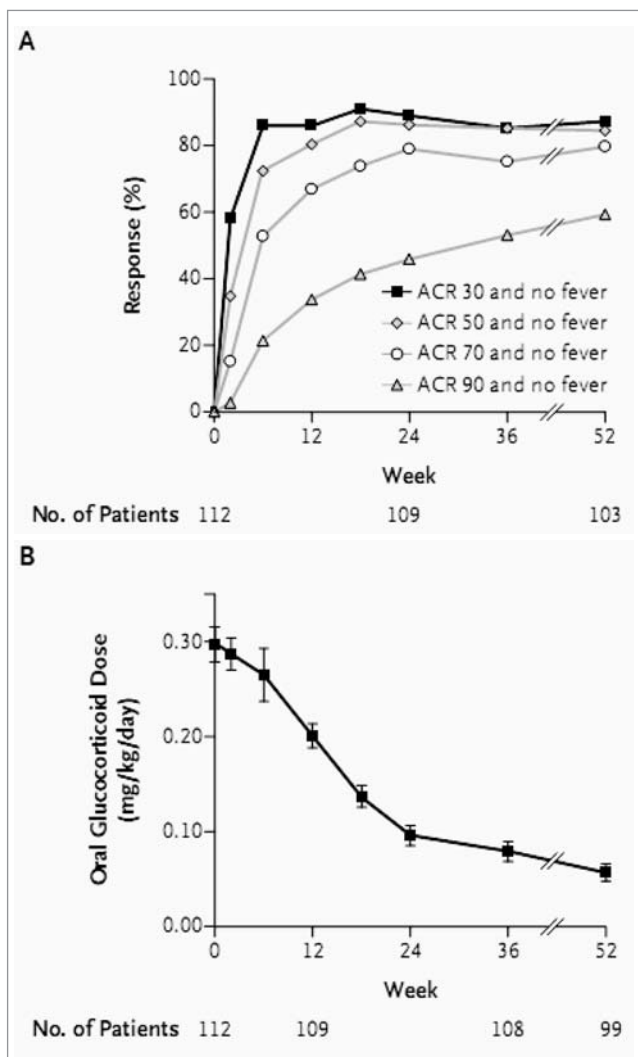


Рис. 1. Клінічне поліпшення через 52 тижні лікування тоцилізумабом.

Графік А демонструє відповіді за шкалою Американського коледжу ревматології (ACR) для оцінки ювеніального ідіопатичного артриту та відсутності гарячки. Відповіді ACR 30, ACR 50, ACR 70 та ACR 90 визначалися як поліпшення, щонайменше, на 30%, 50%, 70% та 90%, відповідно. Графік В демонструє середню пероральну дозу глюкокортикоїдів. Для кожного використаного глюкокортикоїду було обчислено еквівалент преднізону.

13 пацієнтів за перші 2 тижні), а також один пацієнт, який отримував тоцилізумаб (1%); цим пацієнтам не потрібно було закінчувати подвійну сліпу фазу, вони перейшли на відкрите лікування тоцилізумабом.

Ефективність протягом подвійної сліпої фази

На дванадцятому тижні значно більша кількість пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, досягли відповіді ACR 30 з відсутністю гарячки (85% та 24%, $p < 0,001$) (табл. 2). У групі прийому тоцилізумабу значно більше пацієнтів, ніж в групі плацебо, мали відповідь ACR 70 (71% та 8%, $p < 0,001$) або відповідь ACR 90 (37% та 5%, $p < 0,001$). Системні симптоми (гарячка та висипання), лабораторні порушення (анемія, тромбоцитоз, гіперферитинемія) мали більш позитивні зсуви при прийомі тоцилізумабу (табл. 2).

Ефективність у відкритій розширеній фазі

Відкрита розширена фаза включала 73 пацієнтів, які продовжували отримувати тоцилізумаб та були випадко-

вим чином розподілені до груп прийому, та 37 пацієнтів, випадковим чином розподілених до групи прийому плацебо, відмічалось прогресивне поліпшення системного ЮІА; 59% цих пацієнтів мали відповідь ACR 90 та не мали гарячки на 52 тижні дослідження (рис. 1А). Середня кількість суглобів з активним артритом зменшилася до $2,8 \pm 6,5$ на 52 тижні, а у 48% пацієнтів суглобовий синдром не спостерігався. Загалом 28% пацієнтів відповідали критеріям клінічно неактивного захворювання. Функціональний статус поліпшився; на 52 тижні 38% пацієнтів демонстрували помірне чи тяжке функціональне порушення (оцінка CHAQ-DI, $> 0,75$), порівняно з 82% пацієнтів на вихідному рівні. Потреба в прийомі пероральних глюкокортикоїдів знизилася; 52% пацієнтів припинили прийом глюкокортикоїдів, а середня доза в еквіваленті на преднізон зменшилася до $0,06 \pm 0,09$ мг на кілограм на день (рис. 1В).

Безпека

Під час подвійної сліпої фази більше пацієнтів, які приймали тоцилізумаб, ніж пацієнтів, які приймали плацебо, мали побічні явища (66 та 18 пацієнтів). Інфекції виникли у 41 пацієнта в групі прийому тоцилізумабу та у 11 пацієнтів в групі прийому плацебо. Частота розвитку інфекцій становила 3,4 на пацієнто-рік для групи прийому тоцилізумабу, 2,9 на пацієнто-рік для групи прийому плацебо. Опортуністичні інфекції та туберкульоз не спостерігалися. Частота серйозних побічних явищ на пацієнто-рік становила 0,23 під час подвійної сліпої фази та 0,25 загалом. Побічні явища, що призвели до припинення прийому тоцилізумабу, були у 6 пацієнтів, у тому числі у двох пацієнтів, відповідно до протоколу, припинення вимагало підвищення рівнів амінотрансфераз. Виникло три епізоди синдрому активації макрофагів, всі з яких розіршилися.

У пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, нейтропенія 3 ступеня (від $0,5 \times 10^9$ до $< 1,0 \times 10^9$ нейтрофілів на літр) відмічалася у 17 пацієнтів, а нейтропенія 4 ступеня ($< 0,5 \times 10^9$ нейтрофілів на літр) відмічалася у двох пацієнтів. Серед пацієнтів з нейтропенією відмічалось сім випадків інфекції (жоден з яких не розцінювався дослідниками як серйозний), причому останнє визначене число нейтрофілів демонструвало нейтропенію 4 ступеня (у зв'язку з незначною інфекцією верхніх дихальних шляхів) чи нейтропенію 3 ступеня (у зв'язку із трьома епізодами незначного назофарингіту у двох пацієнтів, двома епізодами незначного кон'юнктивіту у одного пацієнта та зубним абсцесом помірної інтенсивності у одного пацієнта).

Підвищення рівнів аланінамінотрансферази у понад 2,5 разу порівняно з верхньою межею норми відмічалось у 21 пацієнта. Щонайменше у одного хворого спостерігалось підвищення рівня загального холестерину та один показник холестерину. Показник ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) перевищував верхню межу норми у 31% пацієнтів, які отримували тоцилізумаб, та у 14% пацієнтів, які отримували плацебо.

На завершальному етапі результати аналізу рівня антитіл до тоцилізумабу були негативними у всіх пацієнтів.

Висновки

Тоцилізумаб є ефективним імунологічним препаратом в комплексному лікуванні системного ЮІА. Побічні явища включали інфекції, нейтропенію та підвищення рівня амінотрансфераз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Некоторые показатели метаболизма костной ткани у больных ранним ревматоидным артритом / Антонова С. М., Бугрова О. В., Александрова И. А., Овчинникова Н. А. // Науч.-практ. ревматол. — 2010. — №4. — С. 48—53.
2. Алексеева Е. И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. : [рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников] / Е. И. Алексеева, П. Ф. Литвицкий. — Веди, 2007. — 368 с.
3. Детская ревматология : [рук-во для врачей] / под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. — М. : Медицина, 2002. — 336 с.
4. Каратеев Д. Е. Современные принципы ведения больных с ранним ревматоидным артритом / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина, Г. Тогизбаев // РМЖ. — 2009. — Т. 17, № 3. — С. 85—89.
5. Кардиология и ревматология детского возраста / под ред. Г. А. Самсыгиной, М. Ю. Щербаковой. — М. : Медпрактика-М, 2004. — 744 с.
6. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Ювенильный артрит / под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. — М. : Союз педиатров России, 2011. — 40 с.
7. Сигидин Я. А. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — М., 2007. — 168 с.
8. Кузьмина Н. Н. Современная стратегия и тактика фармакотерапии ювенильных артритов / Н. Н. Кузьмина, И. П. Никишина, С. О. Салугина // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 7. — С. 11—15.
9. Стан здоров'я дітей 0—17 років в Україні та надання їм медичної допомоги за 2010 рік. — К., 2011. — 218 с.
10. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит : наказ МОЗ України від 22.10.2012 р. №832. — К., 2012. — 37 с.
11. Чепой В. М. Диагностика и лечение болезней суставов / В. М. Чепой. — М.: Медицина, 1990. — 176 с.
12. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research, 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 465—482.
13. Bergman M. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes / M. Bergman, N. Furfaro // 2010 PCE Updates in Rheumatology. — 2010. — Vol. 3 (2). — P. 1—12.
14. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study / Gerloni V., Pontikaki I., Gattinara M. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 548—553.
15. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis / Fishman D., Faulds G., Jeffery R. [et al.] // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 1369—1376.
16. Increased mortality in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis: a population-based study / French A. R., Mason T., Nelson A. M. [et al.] // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 523—527.
17. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis / K. Minden, M. Niewerth, J. Listing [et al.] // Ann. Rheum Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 836—842.
18. Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study / Susic G. Z., Stojanovic R. M. [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2011. — Vol. 29. — No 2. — P. 337—344.
19. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis / De Benedetti F., Brunner H. I., Ruperto N. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 367 (25). — P. 2385—2395.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ФОРМЫ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА*В.В. Бережной, Т.В. Марушко*

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Резюме. Приведены данные рандомизированного исследования применения тоцилизумаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Показана эффективность препарата.**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, системная форма, лечение, тоцилизумаб.**FEATURES OF TREATMENT OF SYSTEMIC FORMS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS***V.V. Gentle, T.V. Marushko*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev

Summary. The data of randomized examination of tocilizumab application in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis are presented. The efficiency of the drug is shown.**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, systemic form, treatment, tocilizumab.