

ОБНОВЛЕННЫЕ (2009 г.) СОГЛАСОВАННЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ (CONSENSUS STATEMENT) О ПРИМЕНЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

^{*1}D.E. Furst, ²E.C. Keystone, ³R. Fleischmann, ⁴P. Mease, ⁵F.C. Breedveld, ⁶J.S. Smolen, ⁷J.R. Kalden, ⁸J. Braun, ⁹B. Bresnihan, ¹⁰G.R. Burmester, ¹¹F. De Benedetti, ¹²T. Dörner, ¹³P. Emery, ¹⁴A. Gibofsky, ¹⁵A. Kavanaugh, ¹⁶B. Kirkham, ¹⁷M.H. Schiff, ¹⁸J. Sieper, ¹⁹N. Singer, ²⁰P.L.C.M. van Riel, ²¹M.E. Weinblatt, ²²M.H. Weisman, ²³K. Winthrop

Материал подготовлен для русскоязычной публикации профессором Н.М. Шубой.

Как и в предыдущие годы, группа по согласованию применения биологических препаратов в лечении ревматических болезней собралась во время 11-го ежегодного рабочего совещания, посвященного достижениям в области целенаправленной терапии (11th Annual Workshop on Advances in Targeted Therapies). Эта группа состояла из ревматологов ряда университетов Европы, Северной Америки, Южной Америки, Австралии и Азии.

Для проведения этого ежегодного рабочего совещания была получена поддержка ряда фармацевтических компаний, но они не принимали участия в выработке решений о повестке дня или о составе академических участников этого совещания. Представители компаний-спонсоров участвовали в работе первоначально созданных рабочих групп, предоставляя фактическую информацию. Компании-спонсоры не участвовали в составлении проекта согласительных положений.

Данный консенсус был подготовлен с позиции практикующего врача.

Обновление предыдущих согласованных положений представляется необходимым в связи с появлением новых данных об абатацепте [1], специфических В-клеточных препаратах [2], антагонистах рецепторов к интерлейкину-1 (ИЛ-1ra) [3], тоцилизумабе (ТЦЗ) [4] и препаратах, блокирующих фак-

тор некроза опухоли (ФНО)-α [5]. Эти согласованные положения снабжены комментариями, чтобы документировать степень надежности тех данных, которые в наибольшей степени подтверждают положения. Комментарии основываются на классификации P.G. Shekelle и соавторов и приведены в приложении [6]. Мы модифицировали классификацию Shekelle, отнеся **все** резюме к «уровню доказательности D», вне зависимости от того, описывались ли в них хорошо контролируемые исследования, или нет, поскольку в резюме часто отсутствовали подробности исследования. Кроме того, существенно увеличилось число необходимых библиографических ссылок, поскольку в ряде случаев были включены обзоры; если они содержали ссылки, относящиеся к уровню доказательности А, то они и упоминаются как ссылки, относящиеся к этому уровню доказательности.

Ревматологи и ученые биологических специальностей, посетившие согласительную конференцию, представляли 23 страны и были отобраны для проведения экспертизы в области применения биологических препаратов для лечения ревматических болезней. Количество приглашенных лиц и участников было ограничено, приглашение поступало не каждому интересующемуся. Все участники рассмотрели проект документа, разра-

*Аффилированность авторов: ¹ University of California at Los Angeles, Los Angeles, USA; ² University of Toronto, Toronto, Canada; ³ University of Texas Southwestern Medical Center, Texas, USA; ⁴ Seattle Rheumatology Associate, Seattle, USA; ⁵ Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; ⁶ 2nd Department of Medicine, Krankenhaus Lainz, and Department of Rheumatology, Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁷ University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ⁸ Rheumazentrum Ruhrgebiet, Germany; ⁹ Rheumatology Department, St Vincents Hospital, Dublin, Ireland; ¹⁰ Department of Rheumatology, Charite-University Medicine, Berlin, Germany; ¹¹ Laboratorio di Reumatologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; ¹² Institut für Transfusionsmedizin, Klinische Hämostaseologie, Charite Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ¹³ Academic Unit of Musculoskeletal Disease, Chapel Allerton Hospital, Leeds, UK; ¹⁴ Rheumatology/Medicine Hospital for Special Surgery, New York, New York, USA; ¹⁵ University California San Diego, Rheumatology/Allergy Immunology, La Jolla, California; ¹⁶ Rheumatology Department/Guys Hospital, London, UK; ¹⁷ University of Colorado, Denver, Colorado, USA; ¹⁸ Department of Medicine/Rheumatology, Charite Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany; ¹⁹ Division of Pediatric Infectious Disease and Rheumatology Division of Rheumatic Diseases, Department of Medicine Rainbow, Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio, USA; ²⁰ University Hospital Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; ²¹ Brigham and Womens Hospital, Boston, Massachusetts, USA; ²² Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA; ²³ Oregon Health and Science University, Oregon, USA. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. Ann. Rheum. Dis., 2010, 69: i2-i29 doi:10.1136/ard.2009.123885.

ботанный в соавторстве. Этот проект основывался на ознакомлении со всеми опубликованными клинически значимыми статьями, касающимися абатацепта [1] и ритуксимаба (РТМ) (специфическая В-клеточная терапия) [2], а также препаратов, блокирующих интерлейкин (ИЛ)-1 [3], ТЦЗ [4], и препаратов, блокирующих ФНО. Проект обсуждался в малых рабочих группах. Изменения, предложенные каждой группой, обсуждались всеми участниками на заключительной открытой сессии, после чего был создан окончательный документ, отражающий обновленные согласованные положения.

Надеемся, что эти положения, которые основаны на наиболее доказательных данных, доступных в настоящее время, и изложены в интерпретации экспертов, будут способствовать оптимальному применению обсуждаемых препаратов по клиническим показаниям, одобренным FDA или EMEA (Европейское агентство по лекарственным препаратам). В приложениях приведены обширные таблицы, содержащие сведения о применении этих препаратов по незарегистрированным показаниям, что может помочь опытным врачам применить их в исключительных обстоятельствах.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Клинические проявления, степень агрессивности заболевания, структурные повреждения, влияние болезни на качество жизни, а также вызываемые заболеванием симптомы и признаки у отдельных пациентов могут отличаться. Отличия также состоят в степени риска побочных эффектов медикаментозной терапии и в интенсивности этих реакций. При рассмотрении вопроса о применении биологических препаратов необходимо учитывать все эти факторы, а также токсичность предшествующей и/или альтернативной терапии антиревматическими средствами, модифицирующими течение заболевания (АСМТ).

Поскольку накопилось большое количество данных в отношении эффективности и клинического применения биологических препаратов для лечения псориатического артрита (ПсА) и анкилозирующего спондилита (АС), эти заболевания обсуждаются отдельно от ревматоидного артрита (РА). Однако побочные реакции, если они неспецифичны для конкретного заболевания, будут рассматриваться вместе для всех показаний.

В клинической практике при РА, когда оценивается эффект лечения или когда проводится длительное наблюдение пациентов, как правило, нецелесообразно использовать критерии эффективности Американской коллегии ревматологов (ACR) (комбинированный показатель) для анализа индивидуального эффекта. Однако некоторые валидизированные показатели эффективности (указанные ниже) должны применяться (уровень доказательности В [2, 7]). Могут использоваться такие валидизированные количественные показатели, приемлемые у отдельных пациентов, как счет активности болезни (Disease Activity Score, DAS), упрощенный индекс активности бо-

лезни (Simplified Disease Activity Index, SDAI), индекс клинической активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI), индекс нарушений дееспособности из опросника для быстрой оценки состояния здоровья (RAPID Health Assessment Questionnaire disability index, HAQ-DI), визуальные аналоговые шкалы (ВАШ) или шкалы Likert для глобальной оценки эффективности или боли пациентом или для глобальной оценки эффективности врачом, другие валидизированные показатели оценки боли для контроля индивидуального лечения, счет количества болезненных и/или припухших суставов и лабораторные показатели. Врач должен оценивать реакцию пациента на лечение, используя один из вышеуказанных показателей, что позволяет определить состояние пациента и изменения его состояния.

При ПсА используются такие показатели эффективности, как болезненность и припухлость суставов, глобальная оценка эффекта и боли, функциональные индексы и показатели острой фазы воспаления [1–3]. При АС в клинических исследованиях применяются такие показатели, как индекс активности анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и функциональный индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Но для обычной клинической практики эти показатели не валидизированы (уровень доказательности С [8]). Используются также другие валидизированные клинические показатели, например болезненность и припухлость суставов, подвижность позвоночника, показатели глобальной эффективности и боли, функциональные индексы и показатели острой фазы воспаления.

Для должного применения биологических препаратов требуются врачи, обладающие опытом диагностики, лечения и оценки РА, ПсА, АС и других ревматических болезней, осведомленные о результатах долговременной эффективности и токсичности лечения, включая данные когортных исследований и регистров. Поскольку биологическим препаратам свойственны побочные эффекты, пациентам или их представителям должна предоставляться информация о потенциальном риске и пользе этих препаратов для получения информированного согласия на лечение.

АБАТАЦЕПТ

Абатацепт является единственным препаратом, модулирующим активацию Т-клеток, который одобрен в США и Европе.

Показания

Ревматоидный артрит

Абатацепт одобрен в странах Северной Америки для применения в качестве монотерапии или сочетанно с АСМТ для лечения умеренно выраженного или тяжелого РА у взрослых, а также полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА).

В США абатацепт рекомендуется для лечения активного РА в качестве монотерапии или в комби-

нации с АСМТ после адекватного применения метотрексата (МТ) или другого эффективного АСМТ. Абатацепт одобрен ЕМЕА для применения при активном РА в случае недостаточной эффективности небиологического АСМТ и, по крайней мере, одного препарата, блокирующего ФНО- α .

Абатацепт может применяться в тот момент времени, когда предполагалось введение следующей дозы препарата, блокирующего ФНО- α (уровень доказательности С [9]). Абатацепт применялся в комбинации с МТ и другими АСМТ (уровень доказательности А [10–15]).

Клиническое применение

Дозирование и время развития эффекта

Абатацепт применяется в форме внутривенных инфузий в дозе, составляющей примерно 8 или 10 мг/кг (при массе тела <60 кг — в дозе 500 мг; при массы тела 60–100 кг — в дозе 750 мг и при массе тела >100 кг — в дозе 1000 мг), по схеме 0; 2-я; 4-я неделя, а затем ежемесячно (инструкция по применению препарата, одобренная FDA).

Абатацепт уменьшает выраженность симптомов РА и улучшает физическую функцию у взрослых пациентов с умеренно выраженным или тяжелым активным РА, предшествующее лечение которого одним или несколькими АСМТ, такими как МТ, или препаратами, блокирующими ФНО, было недостаточно эффективным (уровень доказательности А [10, 11, 16, 17]).

Новые данные (2009 г.)

У пациентов с ранним РА, ранее не получавших МТ, абатацепт в комбинации с МТ был эффективнее, чем МТ в комбинации с плацебо (уровень доказательности В [18]).

У некоторых пациентов эффект абатацепта (по критериям эффективности АСР) регистрируется в течение 2–4 нед. У большинства пациентов эффект развивается в течение 12–16 нед после начала лечения. Улучшение продолжает нарастать в течение 12 мес (уровень доказательности А [19–21]). Также улучшаются качество жизни и другие показатели, определяемые пациентом, например сон и активность, уменьшается слабость (уровень доказательности А [22–27]).

Стойкость и степень эффекта

В долгосрочных открытых исследованиях, являвшихся продолжением контролируемых двойных слепых исследований, у некоторых пациентов эффект абатацепта сохранялся на протяжении от 3 (у пациентов с недостаточным эффектом антагонистов ФНО) до 5 лет (у пациентов с недостаточным эффектом МТ) (уровень доказательности С [2, 14]).

Сравнение с препаратами, блокирующими ФНО- α

Эффективность абатацепта и инфликсимаба (в дозе 3 мг/кг массы тела) в цифровом выражении была сходной; у пациентов, получавших абатацепт, отмечалось меньше серьезных неблагоприятных явлений (уровень доказательности А [28]).

Структурные изменения

Абатацепт в комбинации с МТ замедляет рентгенологическое прогрессирование РА у пациен-

тов, лечение которых МТ было недостаточно эффективным (уровни доказательности А, В, С [14, 25, 29–31]).

Безопасность

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), получавших абатацепт, наблюдалось больше серьезных инфекций нижних дыхательных путей, чем у пациентов, получавших плацебо; поэтому применение абатацепта у пациентов с РА и ХОБЛ должно осуществляться с осторожностью.

Аутоиммунные нарушения

Новые данные (2009 г.)

В базе данных клинических исследований абатацепта повышения частоты аутоиммунных нарушений не зарегистрировано (уровень доказательности D [32]).

Инфекции

Туберкулез

У всех пациентов, участвовавших в исследовании абатацепта III фазы, был проведен скрининг в отношении туберкулеза (ТБ) с использованием кожной туберкулиновой пробы. Пациенты с положительными результатами скрининга включались в исследования, но получали лечение по поводу латентного ТБ. В программе клинических исследований зарегистрированы случаи ТБ (уровни доказательности С, D [33, 34]). Риск реактивации латентного ТБ или развития новых случаев ТБ при применении абатацепта неизвестен. До тех пор, пока этот риск остается неизвестным, у пациентов, которым предполагается назначение абатацепта, рекомендуется проводить скрининг в отношении ТБ (в соответствии с местной практикой).

Серьезные инфекции

Хотя в клинических исследованиях у пациентов, получавших абатацепт, отмечалось повышение (в сравнении с плацебо) частоты серьезных инфекций (в одном исследовании), это не было подтверждено в метаанализе (уровень доказательности А [34, 35]). По данным обзора клинических исследований, частота госпитализаций в связи с инфекциями оставалась стабильной на протяжении до 3 лет и не изменялась в ходе долговременного продолжения клинических исследований по сравнению со слепой фазой. Также, как в других подобных исследованиях, использование неконтролируемого когортного дизайна с регистрацией данных ограничивает возможность обобщения полученных результатов (уровень доказательности С [34]).

В случае комбинации абатацепта с другими биологическими препаратами частота серьезных инфекций составляет 4,4% (по сравнению с 1,5% в контрольных группах; уровень доказательности С [15]). Применение абатацепта в комбинации с препаратами, блокирующими ФНО, не рекомендуется, поскольку при применении такой комбинации наблюдалось повышение частоты серьезных инфекций (уровень доказательности А [36, 37]). Данных о комбинированном применении абатацепта и РТМ не имеется.

Новые данные (2009 г.)

При применении абатацепта у здоровых добровольцев установлено снижение реакции на применение вакцины против гриппа, столбняка и пневмококковой вакцины (уровень доказательности С [38]). Реакции на применение вакцины против гриппа и пневмококковой вакцины у пациентов с РА, получавших абатацепт, были снижены таким же образом, как у пациентов с РА, получавших МТ (уровень доказательности D [39]).

На основании теоретических соображений не рекомендуется проводить вакцинацию с применением живых вакцин у пациентов, получающих абатацепт, или в течение 3 мес после окончания применения абатацепта.

Злокачественные опухоли

В двойном слепом исследовании у пациентов, получавших абатацепт, выявлен один случай лимфомы; у пациентов, получавших плацебо, развития злокачественных опухолей не установлено. В ходе открытого продолжения этого исследования отмечено 4 дополнительных случая лимфом (в общей сложности у 5 пациентов в течение 4134 пациентолет), но при сравнении этих данных с эпидемиологическими показателями повышения частоты злокачественных опухолей не установлено (уровни доказательности В, D [40, 41]). Хотя эти цифры соответствуют ожидаемым в крупных когортах пациентов с РА, необходимо продолжение наблюдений.

Новые данные (2009 г.)

При сравнении результатов, полученных в клинических исследованиях абатацепта, с данными, содержащимися в национальных регистрах, повышения частоты развития лимфом, злокачественных опухолей легких, молочных желез, опухолей толстой и прямой кишки или общей частоты злокачественных опухолей отмечено не было, хотя контрольные популяции были неполностью сопоставимы (уровень доказательности D [40]). Сравнение данных, полученных в 6 когортах пациентов с РА, с эпидемиологическими данными показало отсутствие нарастания частоты солидных злокачественных опухолей у пациентов с РА (уровень доказательности D [41]), хотя требуется продолжение наблюдений.

Резюме

Абатацепт эффективен в лечении пациентов с умеренно выраженным или тяжелым РА, у которых недостаточно эффективен МТ или, по крайней мере, один препарат, блокирующий ФНО- α . Безопасность абатацепта продолжает изучаться; при применении абатацепта у пациентов с сопутствующей ХОБЛ необходима осторожность.

В-КЛЕТочная ТЕРАПИЯ РТМ (РТМ)

РТМ представляет собой химерное моноклональное антитело к CD20. Препарат был одобрен в 1997 г. для лечения устойчивых В-клеточных, CD20-позитивных неходжскинских лимфом (НХЛ) и хронического лимфолейкоза. На протяжении

9 лет постмаркетингового наблюдения зарегистрировано >1 млн случаев применения препарата у пациентов с НХЛ (обычно у каждого пациента проводятся 4 инфузии). Опубликованы согласованные положения о применении РТМ у пациентов с РА (уровень доказательности D [42]).

Показания**Ревматоидный артрит**

В США РТМ (в комбинации с МТ) одобрен FDA для лечения пациентов с умеренно выраженным или тяжелым РА, у которых отмечалась недостаточная эффективность по крайней мере одного препарата, блокирующего ФНО- α (уровни доказательности А, D [43–45]) (инструкции FDA и ЕМЕА; уровни доказательности С, D [46–51]). РТМ может использоваться и в тех случаях, когда невозможно применение ингибиторов ФНО (уровень доказательности D [52–54]).

Существующие данные об эффективности РТМ относятся к пациентам, у которых имеется ревматоидный фактор в сыворотке крови (уровень доказательности С [46, 48]). Более выраженный эффект (в соответствии с критериями эффективности АСР) наблюдался при применении РТМ у пациентов с ревматоидным фактором/антителами к цитруллинированным белкам, в случае неэффективности АСМТ (уровень доказательности С [46, 48]) и в случае неэффективности антагонистов ФНО (уровень доказательности D [46, 52, 55, 56]).

Клиническое применение**Дозирование и время развития эффекта**

РТМ применяется внутривенно. Проводятся 2 инфузии препарата по 1 г или 2 инфузии по 500 мг (в случае недостаточной эффективности предшествующей терапии МТ) (одновременно вводится метилпреднизолон в дозе 100 мг или аналогичный препарат в эквивалентной дозе) с интервалом 2 нед (уровень доказательности А [46–51, 57, 58]). При РА РТМ может применяться в виде монотерапии или в комбинации с МТ (уровни доказательности А и D [43–45, 54, 55, 58]). Оптимальная схема лечения в настоящее время продолжает изучаться (уровень доказательности D [43, 46, 48, 52, 55]).

В клинических исследованиях показано, что РТМ приводит к значительному уменьшению выраженности симптомов и/или лабораторных показателей через 8–16 нед (уровни доказательности А, D [58–65]).

Стойкость и степень выраженности эффекта

РТМ эффективен в тех случаях, когда отмечается недостаточная эффективность МТ или других традиционных АСМТ, или одного или нескольких ингибиторов ФНО (уровни доказательности А, В [57, 58, 64–67]). Улучшение регистрировалось при использовании таких показателей, оценивавшихся пациентами, как HAQ-DI, оценка глобального эффекта с помощью ВАШ, утомляемость, нарушения дееспособности и качества жизни (КЖ) (уровень доказательности А [68, 69]). Данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, свидетельствуют о том, что при РА комби-

нация РТМ с МТ эффективнее монотерапии (уровень доказательности А [44, 48, 53, 70]).

Исследования показали, что у пациентов с РА, ранее чувствительных к РТМ, эффективны повторные курсы лечения (уровни доказательности С, D [63, 66, 71]). Большинству пациентов, получавших повторные курсы, это лечение осуществлялось через ≥ 24 нед после предыдущего курса, повторные курсы ни в одном случае не применялись ранее 16 нед после использования предыдущего курса (уровень доказательности D [71]). В тех случаях, когда первоначальный курс был неэффективен, данные об эффективности повторного лечения противоречивы (уровень доказательности С [73]).

Новые данные (2009 г.)

В ретроспективном нерандомизированном открытом исследовании анализировались результаты применения РТМ у пациентов, лечение которых одним или несколькими антагонистами ФНО было неэффективным. Показано, что использование РТМ было эффективнее, чем другого ингибитора ФНО [74].

Исследования, в которых РТМ повторно применялся у пациентов с предшествующей недостаточной эффективностью МТ, показали, что повышение дозы РТМ с 500 мг до 1000 мг во время второго курса было эквивалентно двум курсам с применением РТМ в дозе 500 мг или 1000 мг (неопубликованные данные), но в случае применения РТМ у пациентов с предшествующей недостаточной эффективностью ФНО два курса РТМ в дозе 1000 мг были, по-видимому, эффективнее, чем два курса в дозе 500 мг (уровень доказательности С [75]).

В ходе открытых продолжений исследований с применением РТМ на протяжении до 6 лет установлено сохранение эффекта (уровень доказательности D [76]). Сочетанно с РТМ могут применяться другие АСМТ (помимо МТ) (уровень доказательности D [73]).

Структурные изменения

Известны данные о том, что РТМ может замедлять рентгенологическое прогрессирование у пациентов, лечение которых одним или несколькими блокаторами ФНО было недостаточно эффективным (уровень доказательности А [77]).

Новые данные (2009 г.)

В клинических исследованиях показано, что рентгенологическое прогрессирование замедляется на протяжении до 2 лет (уровень доказательности А [78]).

Безопасность

Гепатиты

Новые данные (2009 г.)

Перед началом лечения следует определять маркеры гепатита В. У пациентов с гепатитом В применение РТМ обычно противопоказано, поскольку известны сообщения о том, что лечение РТМ пациентов с НХЛ сопровождалось ре-

активацией гепатита В и приводило к смертельным исходам.

РТМ применялся при криоглобулинемическом васкулите, связанном с гепатитом С (уровни доказательности А, D [79, 80]).

Инфекции

Туберкулез

Пациенты, у которых были неэффективны ингибиторы ФНО, перед началом применения РТМ должны, как правило, обследоваться для выявления активного или латентного ТБ. В клинические исследования РТМ при РА, проводившиеся в случае недостаточной эффективности ингибиторов ФНО, пациенты с активным ТБ не включались. В других исследованиях осуществлялся скрининг с оценкой рентгенограмм легких, но обследование на латентный ТБ с применением очищенного туберкулина не проводилось. В отношении пациентов с НХЛ, получавших РТМ, сведений о повышении частоты ТБ не имеется. Данные, свидетельствующие о необходимости проведения скрининга на ТБ перед началом лечения, недостаточны. Поэтому клиницист в ходе применения РТМ должен сохранять настороженность в отношении развития ТБ.

РТМ не следует применять при наличии серьезных или оппортунистических инфекций.

Серьезные инфекции

У пациентов, получавших РТМ (2 инфузии по 1000 мг), отмечалось небольшое повышение (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) частоты развития серьезных инфекций (не относящихся к группе внутриклеточных инфекций). Эти сообщения сходны с данными в отношении препаратов, блокирующих ФНО- α , и других биологических препаратов (уровень доказательности А [81]).

Новые данные (2009 г.)

По мере увеличения числа курсов РТМ повышения частоты серьезных инфекций не наблюдается (данные известны, как максимум, в отношении 5 курсов; уровни доказательности А, D [48, 76, 82]).

Наблюдение когорты пациентов (n=185), получавших после лечения РТМ другой биологический препарат, показало, что повышения частоты серьезных инфекций не наблюдалось (по сравнению с пациентами, получавшими РТМ перед применением биологических препаратов) (уровень доказательности D [83]).

Поскольку у пациентов, включавшихся в клинические исследования, исходные уровни иммуноглобулинов были в целом нормальными, то в связи с тем, что при применении РТМ уровни иммуноглобулинов М, А и G снижались, может быть целесообразно определение исходных уровней иммуноглобулинов (уровень доказательности D [44, 49, 54, 55, 66]). В клинических исследованиях о повышении частоты серьезных инфекций у пациентов со сниженными уровнями IgM после лечения РТМ (по сравнению с исходными нормальными значениями) не сообщалось (уровень доказательности В [49, 55]).

Новые данные (2009 г.)

После повторных курсов РТМ у части пациентов снижается уровень IgG (ниже нижней границы нормы). Значение снижения уровня этих иммуноглобулинов неясно, требуются дальнейшие исследования в этом отношении (уровень доказательности С [76, 82]).

В клинических исследованиях проводилось определение уровней В-клеток, но значимость этого теста в обычной практике не установлена. Показано, что более значительная деплеция уровней периферических CD20+ В-клеток не позволяла надежно прогнозировать достижение или сохранение клинического эффекта у пациентов с РА (уровень доказательности D [50, 84–88]). Это указывает на целесообразность определения времени повторного применения препарата на основании анализа активности болезни, а не деплеции уровня периферических В-клеток.

Вакцинация

Поскольку РТМ вызывает деплецию В-клеток, рекомендуется, чтобы любая вакцинация, требующаяся данному пациенту (например для профилактики пневмонии и гриппа), проводилась до начала лечения. Во время проведения лечения любая вакцинация (например против гриппа) должна применяться по показаниям, хотя показано, что эффект в этом случае не достигает оптимального (уровень доказательности А [89]).

Новые данные (2009 г.)

В контролируемом исследовании установлено, что РТМ значительно снижал иммунный ответ на неоантиген (KLH) и антиген пневмококка, тогда как реакция замедленного типа и иммунный ответ на столбнячный антиген не изменились (уровень доказательности [90]).

До тех пор, пока не будут получены новые данные, живые ослабленные вакцины следует использовать только до применения РТМ.

Инфузионные реакции

Наиболее частыми побочными эффектами являются инфузионные реакции, которые преимущественно развиваются во время 1-й инфузии в ходе любого курса препарата (до 35%) и урежаются во время 2-й и последующих инфузий (~10%). Установлено, что внутривенно применяющиеся кортикостероиды снижают частоту и степень выраженности инфузионных реакций примерно на 30%, не изменяя эффективности РТМ (уровни доказательности А, С и D [43, 44, 46, 48, 52–55, 57]). При использовании РТМ в редких случаях возникали анафилактические реакции (уровень доказательности С [91]).

Злокачественные опухоли

Доказательств связи РТМ с повышением частоты солидных опухолей при РА не имеется. Однако во время лечения РТМ должна сохраняться настороженность в отношении возникновения солидных злокачественных опухолей (уровень доказательности В [76]).

Неврологические синдромы

У пациентов с системными ревматическими заболеваниями случаи развития прогрессирующей

мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) наблюдаются как во время лечения РТМ, так и вне связи с применением этого препарата (информация FDA). Сообщалось о 2 случаях развития ПМЛ у пациентов с РА, получавших РТМ. Связь между ПМЛ и РТМ остается невыясненной.

Кожные реакции

У пациентов с РА, СКВ и НХЛ сообщалось о редких случаях развития псориаза (включая тяжелые формы) после лечения РТМ (уровень доказательности D [92, 93]). Роль РТМ в развитии этих реакций остается невыясненной.

Резюме

РТМ эффективен у пациентов с РА в случае недостаточной эффективности МТ, обычных АСМТ или одного или нескольких препаратов, блокирующих ФНО- α . Безопасность РТМ продолжает изучаться. Мы надеемся, что эти согласованные положения, которые основаны на наиболее доказательных данных, доступных в настоящее время, и изложены в интерпретации экспертов, будут способствовать оптимальному применению анализируемых препаратов.

ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ ИЛ-1

Для применения при РА одобрен один препарат, блокирующий ИЛ-1, анакинра (ИЛ-1ra). Второй ингибитор ИЛ-1, рилонацепт (ИЛ-1 Trap), был недавно одобрен для применения при криопиринассоциированных периодических синдромах (CAPS; уровни доказательности А, С [94–96]).

Показания**Ревматоидный артрит**

Анакинра может применяться для лечения активного РА в виде монотерапии или в комбинации с МТ, в дозе 100 мг/сут подкожно (уровень доказательности А [96–101]). В странах Европы в инструкциях по применению анакинры указывается на необходимость назначения этого препарата в комбинации с МТ. Анакинра рекомендуется для лечения активного РА после оценки результатов адекватного применения небиологических АСМТ или других АСМТ (уровень доказательности А [98, 99]; уровень доказательности С [102]). Исследования с применением анакинры в качестве первого АСМТ у пациентов с ранним РА не опубликованы.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и болезнь Стилла, начинающаяся у взрослых

Анакинра эффективна у части пациентов с системным началом ЮИА и болезнью Стилла, начинающейся у взрослых (уровень доказательности D [103, 104]).

Новые данные (2009 г.)**Криопиринассоциированные периодические синдромы**

Анакинра и рилонацепт клинически эффективны у относительно небольшого числа пациентов с криопиринассоциированными периодическими синдромами (CAPS), которые характеризуются мутациями гена NALP3, в том числе при семейном холодовом аутовоспалительном синдроме, синдроме Макла — Уэлса

(Muckle — Wells) и мультисистемном воспалительном заболевании, начинающемся у новорожденных (уровень доказательности А, С [95, 102, 104]). Успешное лечение анакинрой детей с идиопатическим рецидивирующим перикардитом позволило предположить, что это заболевание может относиться к ранее не распознававшемуся аутовоспалительному синдрому (уровень доказательности D [105]). Клиническая эффективность рилонацепта у пациентов с CAPS [7] установлена в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (уровень доказательности А [95]).

Клиническое применение

Время развития эффекта

Анакинра может привести к значительному уменьшению выраженности симптомов, жалоб и/или лабораторных показателей у пациентов с РА в течение 16 нед и может замедлять рентгенологическое прогрессирование (уровень доказательности А [96–98, 100]). Если улучшение не наблюдается через 16 нед, вопрос о продолжении применения анакинры должен пересматриваться.

Сравнение с препаратами, блокирующими ФНО- α

Несмотря на то что непосредственное сравнение не проводилось, считается, что анакинра менее эффективна, чем препараты, блокирующие ФНО (уровень доказательности В [106]). Клинические исследования, проведенные у пациентов, лечение которых антагонистами ФНО было неэффективным, показали, что эффект анакинры варьирует (уровень доказательности С [101]).

Инфекции

Туберкулез

Данных о том, что применение анакинры сопровождается повышением частоты развития ТБ, до настоящего времени не имеется (уровень доказательности D [107]).

Бактериальные инфекции

Частота серьезных бактериальных инфекций у пациентов, получавших анакинру, была повышена, причем она была выше, чем у пациентов с РА, получавших небиологические АСМТ. Частота инфекций была наивысшей у пациентов, получавших одновременно кортикостероиды (уровень доказательности А [99]; уровень доказательности С [107]). Применение анакинры не должно начинаться или продолжаться при наличии серьезных инфекций (уровень доказательности А [109–111]; уровень доказательности С [107]; уровень доказательности D [112]). Лечение анакинрой у таких пациентов должно возобновляться только после проведения адекватного лечения инфекций.

Когда анакинра применялась в комбинации с этанерцептом, повышения эффективности не наблюдалось. Однако отмечалось повышение частоты серьезных инфекций по сравнению с каждым препаратом, применявшимся в виде монотерапии. Поэтому комбинация анакинры и этанерцеп-

та не должна применяться (уровень доказательности А [113]).

Вакцинация

Новые данные (2009 г.)

В одном контролируемом исследовании показано, что анакинра не ингибирует гуморальный иммунный ответ на антиген столбняка (уровень доказательности D [114]).

Реакции в местах инъекций

При применении анакинры сообщалось о развитии дозозависимых реакций в местах инъекций, их частота достигала 70%. Эти реакции обычно не требуют особого лечения, и в случае продолжения использования препарата у большинства пациентов они, по-видимому, смягчаются (уровень доказательности А [96–98]).

Резюме

Анакинра и рилонацепт эффективны в лечении CAPS. Эти препараты также эффективны в лечении ЮИА, болезни Стилла, начинающейся у взрослых, и РА, но их место в терапевтическом алгоритме, используемом при РА, неясно.

Анкилозирующий спондилит и псориатический артрит

Анакинра при АС изучалась в двух открытых исследованиях, но убедительных доказательств эффективности не установлено [115–116]. При ПсА клиническая эффективность анакинры не установлена [43].

Микрористаллические артропатии

Имеются отдельные сообщения о клинической эффективности анакинры у пациентов с неподдающейся лечению подагрой [116a] и псевдоподагрой [116b].

Другие артропатии

Внутрисуставное применение анакинры изучалось в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с остеоартритом [117–138]. Лечение переносилось хорошо, но улучшения по сравнению с плацебо отмечено не было. Известны отдельные сообщения о применении анакинры у пациентов с системной красной волчанкой, болезнью Бехчета и рецидивирующим полихондритом.

ТОЦИЛИЗУМАБ

ТЦЗ — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 (уровни доказательности А, D [137–142]).

Показания

ТЦЗ был одобрен в Европейском Союзе и в ряде других стран для применения в комбинации с МТ или в виде монотерапии при умеренно выраженном или тяжелом активном РА у взрослых пациентов, лечение которых АСМТ или препаратами, блокирующими ФНО, было неудачным вследствие отсутствия эффекта или побочных реакций (уровни доказательности А, D [137–142, 144]).

В Японии и Индии ТЦЗ был также одобрен для применения при полиартикулярном ЮИА, ЮИА с системным началом и мультицентрической болезнью Кастлемана (уровни доказательности А, D [145–148]).

Клиническое применение

ТЦЗ уменьшает жалобы и выраженность симптомов, характерных для активного РА, у пациентов, лечение которых АСМТ или препаратами, блокирующими ФНО, недостаточно эффективно (уровни доказательности А, D [137]). ТЦЗ может использоваться в виде монотерапии у пациентов, ранее не получавших АСМТ/МТ (уровни доказательности А, D [141]), или у пациентов, неадекватно реагирующих на АСМТ (уровни доказательности А, D [137–140, 142]).

Дозирование

ТЦЗ применяется внутривенно ежемесячно в дозе 4 или 8 мг/кг массы тела (уровни доказательности А, D [137–142]). В комбинации с МТ или другим АСМТ препарат может применяться в дозе 4 или 8 мг/кг, хотя у пациентов с неполным эффектом АСМТ монотерапия в дозе 4 мг/кг была менее эффективна (уровни доказательности А, D [137–140, 142]).

Время развития эффекта

У некоторых пациентов эффект развивается между 2–4-й неделей, но может отмечаться в течение до 24 нед (уровни доказательности А, D [2]).

Ювенильный идиопатический артрит

ТЦЗ, применяющийся в дозе 8 мг/кг массы тела каждые 2 нед, уменьшает выраженность системных проявлений и симптомов у пациентов с системным началом ЮИА (уровень доказательности А [147]) и у пациентов с полиартикулярным ЮИА (уровни доказательности А, D [144]).

Сравнение с препаратами, блокирующими ФНО

ТЦЗ не сравнивался непосредственно с препаратами, блокирующими ФНО. Он может применяться после установления неэффективности одного или нескольких препаратов, блокирующих ФНО (уровень доказательности А [149]).

Структурные изменения

ТЦЗ замедляет рентгенологическое прогрессирование у пациентов, лечение которых МТ или другими АСМТ недостаточно эффективно (уровни доказательности А, D [140, 142]), и замедляет рентгенологическое прогрессирование в случае применения в виде монотерапии (уровень доказательности А [144]).

Безопасность

Сердечно-сосудистые конечные точки и уровни липидов

Длительное влияние ТЦЗ на состояние сердечно-сосудистой системы в настоящее время неизвестно. У пациентов, применявших ТЦЗ, наблюдалось повышение средних уровней липидов в плазме крови натошак (в сравнении с контрольной группой), в том числе общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, а также менее заметное повышение липопротеинов высокой плотности (уровни доказательности А, D [150–153]).

Новые данные (2009 г.)

Применение статинов после начала ТЦЗ эффективно в отношении снижения уровня липидов (уровень доказательности D [154]). В ходе

наблюдения, медиана продолжительности которого составляла 1,5 года–5 лет (уровень доказательности D [146–152]), явного повышения частоты сердечно-сосудистых нарушений не выявлено. Отмечались артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения (уровни доказательности А, D [137–142, 149–152]). В ходе наблюдения, медиана длительности которого составляла 1,5 года, повышения частоты цереброваскулярных нарушений не наблюдалось (уровень доказательности D [140]).

*Желудочно-кишечные расстройства***Новые данные (2009 г.)**

Во время проведения 6-месячных контролируемых исследований сообщалось о развитии распространенного перитонита, перфораций нижних отделов желудочно-кишечного тракта, свищей и интраабдоминальных абсцессов. ТЦЗ следует применять с осторожностью у пациентов с язвами кишечника и дивертикулезом в анамнезе (уровни доказательности А, D [140]).

Гематологические нарушения

Нейтропения. У пациентов, получавших ТЦЗ, чаще, чем у пациентов, получавших плацебо, отмечалось уменьшение абсолютного числа нейтрофилов.

Новые данные (2009 г.)

У нескольких пациентов наблюдалось уменьшение сегментоядерных клеток до уровня менее 1000 и/или <500 клеток/мм³. Эти изменения обычно возникали вскоре после начала применения ТЦЗ и были транзиторными. Необходима регулярная оценка общего анализа крови. В одном исследовании одновременно отмечалось повышение частоты инфекций, но в большинстве исследований этого не наблюдалось (уровни доказательности А, D [155, 156]).

Повышение аминотрансфераз печени и билирубина

Во время монотерапии ТЦЗ наблюдалась такая же частота повышения аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), как и во время монотерапии МТ (уровень доказательности А [157–159]). В случае комбинации ТЦЗ с МТ повышение этих показателей возникает чаще.

Новые данные (2009 г.)

Повышение билирубина (чаще непрямого) отмечается изолированно и не связано с дисфункцией печени. Следует регулярно контролировать функцию печени. В состав инструкций, одобренных ЕМЕА, включены рекомендации о действиях, которые проводятся в случае выявления лабораторных нарушений во время применения ТЦЗ (эти рекомендации совпадают с инструкциями в отношении МТ) [144]. О случаях печеночной недостаточности или повреждения печени, вызванных ТЦЗ, не сообщалось (уровни доказательности А, D [137–142, 156, 158]).

Инфекции**Бактериальные инфекции**

В ходе наблюдения, медиана длительности которого составляла 1,5 года, частота серьезных инфекций, достигавшая 4,6/100 пациенто-лет, была стабильной (уровень доказательности D [152]). ТЦЗ не следует назначать при наличии серьезных или оппортунистических инфекций (уровень доказательности D [140]). Необходимо тщательное наблюдение за развитием бактериальных инфекций (также как при лечении другими биологическими средствами) (уровни доказательности A, D [134–142, 152, 154, 155]).

Туберкулез и оппортунистические инфекции

Пациенты с активным ТБ и атипичными микобактериальными инфекциями были исключены из всех исследований, поэтому информация о необходимости скрининга в отношении ТБ перед началом терапии ТЦЗ недостаточна. Необходимо соблюдать местную практику в отношении скрининга для выявления ТБ. Случаи ТБ у пациентов, получавших ТЦЗ, зарегистрированы ЕМЕА (уровень доказательности D [140]).

Вирусные инфекции

В клинических исследованиях зарегистрированы случаи локализованной инфекции, вызванной *H. zoster*, хотя вопрос о повышении частоты этой инфекции во время лечения ТЦЗ остается неизученным (уровень доказательности D [139, 140]).

Вакцинация

У пациентов с РА, получающих ТЦЗ, оценивались безопасность вакцинации и реакция на нее. У большинства пациентов иммунизация вакциной от гриппа может быть эффективной (уровень доказательности D [157]). У пациентов, получающих ТЦЗ, не следует применять живые вакцины (также, как и в случае лечения другими биологическими препаратами) (уровни доказательности A, D [140, 156, 157]).

Инфузионные реакции

Серьезные инфузионные реакции во время или после применения ТЦЗ редки (уровни доказательности A, D [160]).

Злокачественные опухоли

Доказательств повышения частоты злокачественных опухолей у пациентов с РА, получающих ТЦЗ, не имеется (уровни доказательности A, D [137–142, 144–146, 148, 150]). Во время лечения ТЦЗ следует проводить систематическое обследование для оценки безопасности также, как и при лечении другими биологическими препаратами.

Резюме

ТЦЗ эффективен у пациентов в случае неадекватной реакции на МТ, на другие обычные АСМТ или на один или несколько ингибиторов ФНО-α. Препарат также эффективен в качестве монотерапии; в одном исследовании показано, что эффективность ТЦЗ превышала эффективность МТ. Безопасность ТЦЗ требует дальнейшего изучения в долгосрочных исследованиях и путем анализа баз данных.

Вопросы, требующие изучения

Необходимы исследования для выяснения вопроса о целесообразности проведения вакцинации взрослым пациентам до начала применения ТЦЗ.

Необходимо изучение частоты развития ТБ и оппортунистических инфекций во время применения ТЦЗ.

Требуется продолжение наблюдения для уточнения связи между ТЦЗ и нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, печеночной недостаточностью, вирусными болезнями (включая *H. zoster*) и злокачественными опухолями.

ПРЕПАРАТЫ, БЛОКИРУЮЩИЕ ФНО

Препараты, блокирующие ФНО, отличаются по составу, деталям механизма действия, фармакокинетике и биофармацевтическим свойствам. В этом документе, однако, внимание концентрируется на их сходстве. Исследования, в которых установлены четкие различия между препаратами, обсуждаются лишь при необходимости.

Показания**Ревматоидный артрит**

У большинства пациентов с РА блокаторы ФНО-α используются в комбинации с другими АСМТ, обычно МТ. Препараты, блокирующие ФНО-α, также успешно использовались вместе с другими АСМТ, например, сульфасалазином и лефлуномидом. Они эффективны для лечения РА у пациентов, ранее не получавших МТ (уровень доказательности A [109, 112, 115, 116, 161–167]; уровень доказательности D [168]). Препараты, блокирующие ФНО-α, могут у некоторых пациентов применяться в качестве первого АСМТ (уровень доказательности A [110]; уровень доказательности D [34, 109, 163, 167]). Адалимуаб и этанерцепт одобрены для применения при РА в качестве монотерапии. Инфликсимаб одобрен для применения при РА только в комбинации с МТ. Однако данные исследований наблюдательного типа свидетельствуют, что инфликсимаб иногда применяется и в качестве монотерапии (уровень доказательности C [169–171]). Комбинация препарата, блокирующего ФНО-α, и МТ приносит лучшие результаты при РА, чем монотерапия, особенно в отношении частоты очень высокой клинической эффективности (критерии АCR 70, ремиссия) и рентенологических данных (уровень доказательности A [172–174]).

Новые данные (2009 г.)

Проведено сравнение МТ, применявшегося вместе с блокаторами ФНО, и комбинации традиционных АСМТ, применявшейся сочетанно со стероидами, на протяжении до 2 лет. Предварительные данные показывают, что комбинации традиционных АСМТ, хотя и эффективны у некоторых пациентов, но статистически (на групповом уровне) уступают комбинации МТ и инфликсимаба, МТ и этанерцепта или МТ и адалимуаба (уровень доказательности A [175]).

Спориатический артрит

Существующие препараты, блокирующие ФНО-α (адалимуаб, этанерцепт, голимумаб и ин-

фликсимаб), благодаря установленной способности контролировать артрологические и дерматологические жалобы и симптомы, улучшать функцию, качество жизни и тормозить структурные изменения, повсеместно одобрены для лечения тех пациентов с ПСА, у которых обычная терапия не вызывает адекватного эффекта. Эффективность продемонстрирована как при применении их в виде монотерапии, так и в сочетании с МТ (уровень доказательности А [75, 176–186]).

Анкилозирующий спондилит

Адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб одобрены во многих странах для лечения активного АС, рефрактерного к традиционной терапии. В клинических исследованиях показано, что препараты, блокирующие ФНО- α , уменьшали жалобы и симптомы, улучшали функцию и КЖ при применении в виде монотерапии, а также в комбинации с препаратами второй линии, такими как сульфасалазин или МТ (уровни доказательности А, В [187, 187–193]; уровень доказательности D [192]). Доказательств того, что комбинированная терапия в сочетании с обычными АСМТ превосходит монотерапию препаратами, блокирующими ФНО, не получено.

Ювенильный идиопатический артрит

Этанерцепт и адалимумаб одобрены для применения при ЮИА с полиартикулярным течением (FDA: для этанерцепта возраст >2 лет; для адалимумаба возраст \geq 4 лет; EMEA: для обоих препаратов возраст — 13–17 лет) (уровень доказательности А [111, 194–196]; одобрение FDA и EMEA). Инфликсимаб был эффективен при полиартикулярном ЮИА в дозе 6 мг/кг массы тела (уровень доказательности А [194, 195]).

Сведения о наблюдениях, поддерживающих применение препаратов, блокирующих ФНО- α , при других ревматических заболеваниях или при заболеваниях с яркими ревматическими проявлениями, приведены в Приложении 3.

Клиническое применение

Ревматоидный артрит

Дозирование и время развития эффекта

При РА может быть полезным повышение дозы или уменьшение интервалов дозирования инфликсимаба и адалимумаба, а повышение дозы этанерцепта повышало статистическую эффективность (на групповом уровне) (уровень доказательности А [197, 198]). У некоторых пациентов эффективность лечения может быть повышена при добавлении или замене АСМТ.

Когда препараты, блокирующие ФНО- α , применяются в дозах, достигающих максимальных одобренных величин (для РА и полиартикулярного ЮИА), эффект у некоторых пациентов может наблюдаться уже через 2–4 нед. Значительное, четко фиксируемое уменьшение жалоб, симптомов и/или лабораторных показателей эти препараты вызывают в течение 12–24 нед (уровни доказательности А, В [117, 199–206]). При РА клинически значимый эффект, включая показатели, которые оцениваются пациентами (например HAQ-DI, гло-

бальная оценка пациентом по ВАШ, короткая форма оценки состояния здоровья — SF-36) и врачами (например число припухших суставов), должен устанавливаться в течение 12–24 нед (уровень доказательности А [4, 5, 34, 109, 112, 115, 116, 161–167, 170 171 173 199 204 205]). Если такое улучшение отмечается, лечение должно продолжаться. Если эффекта от этих препаратов не наблюдается, вопрос о продолжении их применения следует рассматривать повторно.

Новые данные (2009 г.)

В единичных исследованиях показано, что в случае развития ремиссии или достижения низкой активности болезни может быть успешным снижение дозы препаратов (снижения эффекта не наблюдается) (уровень доказательности С [207]).

Сравнение препаратов, блокирующих ФНО- α

Данных о том, что какой-либо один препарат, блокирующий ФНО- α , следует применять до попытки применения другого препарата этой группы, не имеется. Нет также доказательств того, что какой-либо один препарат, блокирующий ФНО, более эффективен при РА, чем любой другой (уровни доказательности А и В [17, 26, 27, 51]).

Сохранение эффекта и степень его выраженности

В долгосрочных исследованиях наблюдательного характера у некоторых пациентов эффект сохраняется в течение до 10 лет (уровень доказательности С [208]).

Возможно снижение эффективности препаратов, блокирующих ФНО. Недостаточная эффективность одного препарата, блокирующего ФНО, не прогнозирует отсутствия эффекта от другого препарата этой группы (уровни доказательности В, D [209, 210]). Известна успешность перехода пациентов с применения одного препарата, блокирующего ФНО, на другой.

Новые данные (2009 г.)

Эффективность такого перехода внутри группы препаратов, блокирующих ФНО, продемонстрирована в нескольких ретроспективных исследованиях и исследованиях наблюдательного типа. Эффективность такого способа лечения была подтверждена в недавно завершеном рандомизированном контролируемом исследовании (уровни доказательности В, D [211–215]).

Данные исследований наблюдательного типа свидетельствуют, что в тех случаях, когда при применении первого препарата, блокирующего ФНО, эффект отсутствует, вероятность получения эффекта после назначения второго препарата, блокирующего ФНО- α , снижается. Пациенты, которые не переносят один препарат, блокирующий ФНО, могут хорошо переносить другой препарат. Но вероятность хорошей переносимости второго препарата, блокирующего ФНО, также снижается (уровни доказательности В, D [200, 208, 209]). Оптимальное лечение в случае неэффективности препаратов, блокирующих ФНО, еще предсто-

ит определить (уровень доказательности В [116, 161, 166, 170]).

Новые данные (2009 г.)

У пациентов с исходной высокой или умеренной активностью РА эффект препаратов, блокирующих ФНО, может быть высоким (уровень доказательности С [216, 217]).

В клинических исследованиях показано, что эффективность голимумаба (одобрен в Канаде и США) в отношении уменьшения жалоб и выраженности симптомов у пациентов с РА была сходной с эффективностью других препаратов, блокирующих ФНО [218, 219]. Для определения места голимумаба среди других препаратов, блокирующих ФНО, требуется получение более обширных данных о долговременной безопасности.

Структурные изменения

Препараты, блокирующие ФНО- α , замедляют и/или останавливают рентгенологическое прогрессирование РА, даже при отсутствии клинического эффекта у некоторых пациентов (уровень доказательности А [220, 221]). Лучшие клинические и рентгенологические результаты достигаются в тех случаях, когда препараты, блокирующие ФНО- α , используются в комбинации с традиционным АСМТ (уровень доказательности А [222]).

Фармакоэкономические данные

Получены данные о том, что препараты, блокирующие ФНО- α , эффективны экономически с социальной точки зрения, хотя эти данные в значительной степени зависят от специфических обстоятельств и от общества, в которых проводится данный анализ (уровень доказательности В [106, 223–226]).

Ювенильный идиопатический артрит

Дозирование и время начала эффекта

Препараты, блокирующие ФНО- α , применявшиеся в максимальных одобренных дозах при полиартикулярном ЮИА, обычно приводили к быстрому, значительному и объективному уменьшению жалоб, выраженности симптомов и/или лабораторных показателей.

Сравнение препаратов, блокирующих ФНО- α , при ювенильном идиопатическом артрите

Создается впечатление, что этанерцепт менее эффективен у пациентов с системным началом ЮИА, чем у лиц с другими формами ЮИА. Проспективных исследований у детей в возрасте младше 4 лет не проводилось; однако, судя по некоторым данным, полученным в наблюдениях, содержащихся в регистрах, при разных субтипах ЮИА (кроме формы с системным началом) эффективность и безопасность этих препаратов сопоставима. Данных о том, что какой-либо один препарат, блокирующий ФНО- α , должен применяться перед применением другого препарата этой группы, не имеется, также, как нет доказательств того, что какой-либо один блокатор ФНО эффективнее другого. При увеите, ассоциированном с ЮИА, адалимумаб и инфликсимаб, возможно, эффективнее, чем этанерцепт.

Структурные изменения при ювенильном идиопатическом артрите

В тех случаях, когда воспаление, обусловленное ЮИА, контролируется, ингибирование ФНО- α вносит вклад в восстановление скорости роста у детей. После применения препаратов, блокирующих ФНО- α , улучшается плотность костной ткани (даже в случае неполного контроля над болезнью).

Псориатический артрит

Группа специалистов GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) разработала рекомендации для лечения ПсА, основывающиеся на систематическом обзоре доказательных данных об эффективности препаратов, блокирующих ФНО, и других методов лечения проявлений, характерных для ПсА (поражение суставов, энтезит, дактилит, поражение позвоночника и кожа) [177].

Новые данные (2009 г.)

Помимо эффективности в отношении изменений суставов и кожи, эффективность терапии, блокирующей ФНО, продемонстрирована в отношении энтезита, дактилита, функциональной способности, качества жизни, утомляемости, работоспособности, нарушений физической дееспособности и структурных изменений (уровни доказательности А, В, D [75, 177, 183, 184, 227–234]).

Различий в эффективности отдельных препаратов, блокирующих ФНО, при лечении ПсА не установлено (уровни доказательности А, С [226, 231]). Недавно опубликованный метаанализ рандомизированных исследований показывает, что эффективность антител, блокирующих ФНО, может быть выше в отношении кожных проявлений, чем эффективность растворимого рецептора (уровень доказательности С [235]).

Дозирование и время развития эффекта

Новые данные (2009 г.)

Уменьшение жалоб и симптомов, улучшение функции и качества жизни наблюдается в течение 12 нед. У некоторых пациентов к 24-й неделе отмечается дальнейшее улучшение. Применение этанерцепта в дозе 100 мг/нед было эффективнее, чем в дозе 50 мг/нед, в отношении дерматологических проявлений, но не поражения суставов (уровень доказательности D [236]).

Сравнение препаратов, блокирующих ФНО- α , при псориатическом артрите

Судя по предварительным данным, иногда возможно достигнуть уменьшения жалоб и симптомов ПсА со стороны суставов и кожи при переходе на другой препарат, блокирующий ФНО- α , даже если предыдущий препарат был полностью неэффективен (уровень доказательности С [237]).

Структурные изменения при псориатическом артрите

В отношении этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба продемонстрированы устойчивая клиническая эффективность и влияние на рентгенологические изменения при ПсА на протяжении 2 лет (уровни доказательности А, В, С [232, 234, 236]).

Новые данные (2009 г.)

Голимумаб, препарат человеческого происхождения, блокирующий ФНО, одобрен для применения при ПсА в Канаде и США. Он приводил к уменьшению жалоб и симптомов со стороны суставов, кожи, ногтей, энтезита и дактилита, а также к улучшению функции и качества жизни к 24-й и 52-й неделе (уровни доказательности А, D [238]) при ежемесячном подкожном применении в дозе 50 и 100 мг.

Анкилозирующий спондилит

В клинических исследованиях показано, что после применения препаратов, блокирующих ФНО, наблюдалось уменьшение жалоб и симптомов, судя по показателям, оценивающимся пациентами (BASDAI, BASFI, глобальный эффект, оцениваемый пациентами с помощью ВАШ, SF-36), показателям подвижности позвоночника, периферического артрита, энтезита и показателям острой фазы воспаления (уровни доказательности А, В, D [239–243]).

Инфликсимаб и адалимумаб эффективны при активных воспалительных заболеваниях кишечника, которые могут быть ассоциированы с АС.

Новые данные (2009 г.)

В двух недавно завершенных плацебо-контролируемых исследованиях показана значительная эффективность в отношении жалоб и симптомов у пациентов с рентгенонегативным аксиальным спондилоартритом (уровни доказательности А, D [238, 242]), диагноз которого устанавливался на основании критериев Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of Spondylo-Arthritis International Society, ASAS) (уровень доказательности А [244]).

Существуют данные о том, что лечение пациентов препаратами, блокирующими ФНО, приводит к снижению частоты обострений увеита (уровни доказательности В, С, D [245–247]).

Регулярное лечение инфликсимабом пациентов с АС было эффективнее, чем применение препарата «по мере необходимости» (уровень доказательности А [248]). Исследования наблюдательного типа показывают, что переключение на второй препарат, блокирующий ФНО, может быть эффективно (уровни доказательности С, D [237]).

Доказательств превосходства в эффективности одного препарата, блокирующего ФНО-α, над другим не имеется. Ни для одного из этих препаратов не проводилось исследований с применением диапазона доз.

ASAS были опубликованы рекомендации в отношении применения препаратов, блокирующих ФНО-α, при АС (уровень доказательности А [244]).

Дозирование

Препараты, блокирующие ФНО, одобрены для лечения АС в следующих дозах: инфликсимаб — 5 мг/кг массы тела внутривенно каждые 6–8 нед после индукции; этанерцепт — подкожно 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю; голи-

мумаб — подкожно 50 мг ежемесячно и адалимумаб подкожно 40 мг каждые 2 нед (уровни доказательности А, В [249–251]; уровень доказательности D [214, 217, 218]).

Время начала эффекта

При применении препаратов, блокирующих ФНО-α, уменьшение жалоб и симптомов, улучшение функции и качества жизни обычно наблюдается на 6–12-й неделе. Эффект может продолжаться вплоть до 1 года (уровень доказательности D [252]).

Сравнение препаратов, блокирующих ФНО-α, при анкилозирующем спондилите

Доказательств превосходства эффективности одного препарата, блокирующего ФНО, над другим не имеется (уровни доказательности А, В, D [186–193, 239–243]).

Длительное применение при АС**Новые данные (2009 г.)**

В недавно завершеном рандомизированном контролируемом исследовании показано, что комбинация МТ с инфликсимабом не превосходит монотерапию инфликсимабом при активном АС в течение 1 года (уровень доказательности В [71]).

В открытых исследованиях установлено, что эффективность трех препаратов, блокирующих ФНО (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб), сохраняется в течение 2–7 лет. После отмены препаратов, блокирующих ФНО, обычно отмечается обострение (уровни доказательности В, С [253–255]). В случае возобновления применения препаратов, блокирующих ФНО, эффект восстанавливается у более чем 80% пациентов (уровень доказательности D [254]).

Структурные изменения

В нескольких исследованиях показано, что, по данным МРТ или рентгенографии, применение адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба в течение до 3 лет сопровождается значительным уменьшением выраженности активного воспаления крестцово-подвздошных суставов и позвоночника (уровень доказательности А [240, 242, 250]; уровень доказательности D [251]).

При применении препаратов, блокирующих ФНО, не продемонстрировано ингибирования нового костеобразования (уровни доказательности А, С [241–242]).

Фармакоэкономические данные при анкилозирующем спондилите

Применение препаратов, блокирующих ФНО, снижает косвенные затраты на АС (уровень доказательности D [256]).

Список ссылок на другие заболевания, при которых применялись препараты, блокирующие ФНО-α, приведен в Приложении 3.

Безопасность (сведения приведены в алфавитном порядке)

Опубликованы обзоры о безопасности применения препаратов, блокирующих ФНО-α (уровни доказательности В, С [107, 257–259]).

Нарушения, напоминающие аутоиммунные синдромы

У взрослых и детей во время лечения препаратами, блокирующими ФНО, наблюдались антифосфолипидный и волчаночноподобный синдромы. Применение препаратов, блокирующих ФНО, часто сопровождается образованием аутоантител (например антиядерных антител), но клинические синдромы, связанные с этими антителами, редки (уровень доказательности С [260–262]).

Сердечно-сосудистые нарушения

Лечение пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью, не болеющих РА, препаратами, блокирующими ФНО, сопровождалось усилением сердечной недостаточности/повышенной смертностью (инфликсимаб) или было неэффективным (этанерцепт). В исследованиях, посвященных изучению риска сердечной недостаточности у пациентов с РА, получавших препараты, блокирующие ФНО- α , получены противоречивые результаты (уровень доказательности В [263–265]).

Новые данные (2009 г.)

Влияние препаратов, блокирующих ФНО, на липиды противоречиво (уровень доказательности D [266–272]). В нескольких исследованиях установлено снижение частоты сердечно-сосудистых нарушений (инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака) (уровень доказательности D [273, 274]).

Гематологические нарушения

Сообщалось о редких случаях панцитопении и апластической анемии (уровни доказательности А, С [275]). В случае возникновения гематологических нарушений применение препаратов, блокирующих ФНО- α , необходимо прекратить, а пациентов обследовать с целью выявления сопутствующих заболеваний или связи этих нарушений с другими лекарственными препаратами.

Повышение трансаминаз

У больных, применявших адалимубаб, инфликсимаб или этанерцепт, отмечалось повышение показателей функции печени. Повышение АлАТ/АсАТ наблюдалось у 3,5–17,6% пациентов, а у 2,1% пациентов повышение этих ферментов печени превышало верхнюю границы нормы более чем в 2 раза (уровень доказательности D [276]). Интерпретацию этих изменений затрудняет использование сопутствующих препаратов и наличие сопутствующих заболеваний (FDA; уровни доказательности В, С [277–285]). В случае повышения показателей функции печени необходимы наблюдение и мониторинг пациентов с регламентированием сопутствующих лекарственных средств и уточнением сопутствующих заболеваний и индивидуальных факторов риска. У пациентов, получающих препараты, блокирующие ФНО, наблюдалось ухудшение алкогольного гепатита (уровень доказательности D [276]).

Инфекции

Туберкулез

О повышенной подверженности ТБ или реактивации латентного ТБ известно в отношении всех

препаратов, блокирующих ФНО- α . Риск ТБ также повышается при применении кортикостероидов.

Клинические проявления активного ТБ у пациентов, получающих препараты, блокирующие ФНО- α , могут быть атипичными (например милиарные или внелегочные формы), что наблюдается и у других пациентов с нарушениями иммунной системы (уровень доказательности С [286–289]). При использовании инфликсимаба и адалимубаба зарегистрировано больше случаев реактивации латентного ТБ (точнее, большие пропорции от общего количества лечившихся пациентов), чем при применении этанерцепта (уровень доказательности С [290–293]). Это может быть, отчасти, обусловлено различиями механизма действия, биологии или кинетики этих препаратов по сравнению с растворимым рецептором (уровень доказательности D [287, 289, 292]), но, также отчасти, быть следствием различий популяций, в которых применялись разные препараты, блокирующие ФНО- α (например более высокими популяционными показателями распространенности ТБ в некоторых странах), и различий данных, поступающих из регистров и систем спонтанного сбора информации. Непосредственных сравнений препаратов, блокирующих ФНО, не проводилось, и поэтому точные сравнительные данные о частоте реактивации латентного ТБ при использовании этих препаратов отсутствуют.

Новые данные (2009 г.)

По данным недавно опубликованного обзора, составленного специалистами по инфекционным болезням, в США (зона низкой распространенности ТБ) среди микобактериальных инфекций у пациентов, получавших препараты, блокирующие ФНО, частота *M. tuberculosis* составляла только 35%. Среди остальных возбудителей микобактериальных инфекций также часто, как *M. tuberculosis*, выявлялись *M. avium* и различные другие нетуберкулезные микобактерии (уровень доказательности С [294]).

Установлено, что соответствующий скрининг пациентов, которым предполагается назначить препараты, блокирующие ФНО- α , снижал риск реактивации латентного ТБ в процессе лечения этими препаратами (уровень доказательности В [295–297]). Возможность наличия латентного ТБ должна изучаться у каждого пациента путем анализа соответствующего анамнеза, включая поиск сведений о предшествующих контактах, предшествующем или текущем злоупотреблении психоактивными средствами, наличии ВИЧ-инфекции, о рождении или длительном проживании в регионах с высокой распространенностью ТБ, а также информации о работе или проживании в условиях, характеризующихся высоким риском инфицирования ТБ, таких как тюрьмы, приюты для бездомных и центры реабилитации наркоманов (уровень доказательности В [298]; уровень доказательности D [299]).

Кроме того, перед началом применения препаратов, блокирующих ФНО- α , необходимо про-

водити (в соответствии с местными рекомендациями) непосредственное обследование и скрининговые исследования, такие как кожные туберкулиновые пробы (КТБ) и рентгенограмма легких (уровни доказательности В, С, D [257, 258, 287, 290, 293, 296, 297]).

КТБ имеют вспомогательное диагностическое значение. В случае угнетения иммунной системы (например у пациентов с ВИЧ, у лиц, находящихся на гемодиализе, применяющих кортикостероиды, а также у пациентов с РА) возможны ложноотрицательные результаты (уровень доказательности С [300]). Кроме того, КТБ могут быть ложнопозитивными вследствие предшествующей вакцинации БЦЖ. Разработаны новые диагностические тесты для исследования крови с использованием специфических ТБ-антигенов (тесты с высвобождением интерферона- γ). Эти тесты (Quantiferon-Gold и T-Spot TB) характеризуются большей специфичностью в отношении выявления скрытой ТБ-инфекции по сравнению с КТБ, поэтому могут быть полезны для выявления латентного ТБ, особенно в случае предшествующей вакцинации БЦЖ. Следует отметить, что при использовании тестов с высвобождением интерферона- γ также возможны ложноотрицательные и неопределенные результаты (уровень доказательности С [301, 302]).

Значение этих тестов в диагностике латентного ТБ у пациентов с РА продолжает изучаться (уровень доказательности С [302]).

Для выявления реактивации латентного ТБ или новых случаев заболевания требуется сохранение настороженности.

Новые данные (2009 г.)

В регионах с высокой распространенностью ТБ (проживание в популяциях с высоким риском или пребывание в условиях возможного инфицирования ТБ) необходимо принимать во внимание целесообразность повторного обследования (уровень доказательности С [303–306]).

В случае проведения лечения латентного ТБ оптимальный временной интервал между началом этого профилактического лечения и началом применения препаратов, блокирующих ФНО- α , неизвестен. Учитывая небольшое количество микобактерий, присутствующих у пациентов латентным ТБ, скорее всего, необходимость в большом интервале между началом профилактики и применением препаратов, блокирующих ФНО, отсутствует. Хотя проспективных исследований для анализа этого вопроса не проводилось, данные исследований наблюдательного характера, проведенного в Испании, показывают, что начало лечения изониазидом за 1 мес до применения препаратов, блокирующих ФНО, существенно снижает риск реактивации латентного ТБ (уровень доказательности С [296, 306]).

Перед началом профилактического противотуберкулезного лечения в соответствии с местными рекомендациями, следует рассмотреть вопрос

о целесообразности консультации специалиста по инфекционным болезням.

Новые данные (2009 г.)

Существуют сообщения о возобновлении лечения препаратами, блокирующими ФНО, после успешного завершения полного курса противотуберкулезного лечения (уровень доказательности С [307]).

Другие оппортунистические инфекции

У пациентов, получавших препараты, блокирующие ФНО- α , сообщалось о развитии других оппортунистических инфекций (уровень доказательности С [308–313]). Необходима особая настороженность в отношении инфекций, персистирующих в макрофагах или гранулемах, таких, как листериоз, нетуберкулезные микобактериозы [180], кокцидиомикоз или гистоплазмоз (включая реактивацию латентного гистоплазмоза) (уровни доказательности С, D [257–259, 289, 291, 308–312]).

Анализ данных регистра в Великобритании показал, что частота внутриклеточных инфекций среди пациентов с РА, получавших препараты, блокирующие ФНО- α , составляла 200/100 тыс., что значительно превышало частоту этих инфекций у сходных пациентов, получавших АСМТ или кортикостероиды (уровни доказательности С, D [289, 291, 293]).

Бактериальные инфекции

У пациентов, получающих препараты, блокирующие ФНО- α , также наблюдаются серьезные бактериальные инфекции (обычно их определяют как бактериальные инфекции, требующие применения внутривенных антибиотиков или госпитализации). Их частота составляет от 0,07 до 0,09 пациенто-лет (у пациентов, получающих другие АСМТ, этот показатель составляет 0,01–0,06 пациенто-лет) (уровень доказательности С [314–316]). Установлено, что отношение риска составляет 1–3. Препараты, блокирующие ФНО- α , не должны применяться в случае возникновения серьезных инфекций и/или оппортунистических инфекций, включая септический артрит, инфицирование протеза сустава, острый абсцесс, остеомиелит, сепсис, системные микозы и листериоз (уровень доказательности С [5, 161, 205, 257–259, 308–312, 314–316, 318]).

У таких пациентов применение препаратов, блокирующих ФНО- α , может быть возобновлено после адекватного лечения инфекций (уровень доказательности D; FDA [259, 287–289, 298, 319]).

В других исследованиях установлено, что во время лечения препаратами, блокирующими ФНО- α , чаще развиваются серьезные инфекции определенных локализаций (кожа, мягкие ткани и суставы), и что риск развития этих инфекций может быть наивысшим в первые 6 мес лечения, а у пациентов пожилого возраста возможно повышение риска и в дальнейшем (уровень доказательности С [315]; уровень доказательности D [320]).

Необходимо всегда учитывать возможный вклад в увеличение риска инфекций ранее применявшихся или одновременно используемых кортикостероидов (уровень доказательности В [207, 315, 316]).

Новые данные (2009 г.)

Биологические препараты и кортикостероиды в высоких дозах влияют на воспалительные острофазовые реакции (например на реакцию оседания эритроцитов, С-реактивный белок), вне зависимости от причины воспаления. В связи с этим диагностика инфекций у пациентов, применяющих эти препараты, требует особого внимания (уровень доказательности С [321, 322]).

При применении препаратов, блокирующих ФНО- α , может повышаться частота других бактериальных инфекций (не считающихся серьезными) (относительный риск составляет 2,3–3,0, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4, 5,1) (уровень доказательности С [314]).

Частота серьезных инфекций в случае применения ИЛ-1ra или абатацепта вместе с любым препаратом, блокирующим ФНО- α , повышается примерно в 2 раза (уровень доказательности А; FDA [36, 37, 113, 258, 259]).

Сочетанное применение двух биологических препаратов не рекомендуется.

Вирусные инфекции

Гепатит. Перед назначением препаратов, блокирующих ФНО- α , необходимо провести скрининг у пациентов в отношении вирусных гепатитов, поскольку долгосрочная безопасность этих препаратов у больных с хроническими вирусными гепатитами (гепатиты В и С) неизвестна. В нескольких исследованиях наблюдательного типа показано, что у пациентов с РА, инфицированных вирусом гепатита С, не наблюдалось повышения частоты токсических реакций, ассоциированных с применением препаратов, блокирующих ФНО- α (например повышения показателей функции печени или увеличения вирусной нагрузки). Отметим, что в одном опубликованном контролируемом исследовании этанерцепта, который применялся одновременно со стандартной терапией гепатита С, отмечено существенное снижение активности ферментов печени, вирусной нагрузки и симптомов (уровни доказательности С, D [278, 279, 285]). У пациентов с гепатитом В во время применения всех трех препаратов, блокирующих ФНО- α , отмечалось увеличение выраженности симптомов, повышение вирусной нагрузки и в некоторых случаях — развитие печеночной недостаточности, особенно после отмены этих препаратов (уровни доказательности С, D [277, 285]). В связи с этим по рекомендации FDA в инструкцию по применению препаратов, блокирующих ФНО- α , в США были добавлены специальные предостережения в отношении реактивации гепатита В. Препараты, блокирующие ФНО- α , не должны применяться у пациентов с известным гепатитом В; в случае выявления гепатита В во время лечения препаратами, блокирующими ФНО- α , может применяться профилактическая противовирусная терапия (уровень доказательности С [323]).

Новые данные (2009 г.)

В недавно опубликованном наблюдательном исследовании сообщалось о небольшом повышении риска *H. zoster* при использовании моноклональных антител, хотя в других исследованиях о повышении риска не сообщалось (уровни доказательности В, D [217, 219, 321]).

Вакцинация

Препараты, блокирующие ФНО- α , обычно не влияют отрицательно на появление протекторных антител после вакцинации против гриппа или после применения вакцины, содержащей полисахариды пневмококка. Однако отмечается незначительное снижение частоты адекватной защиты и уменьшение титра защитных антител, особенно в случае комбинированного применения этих препаратов с МТ (уровни доказательности А, В [324–326]). Вакцинация живыми ослабленными вакцинами (например назальной вакциной против гриппа, БЦЖ, вакциной против желтой лихорадки, против опоясывающего герпеса) не рекомендуется.

Реакции в месте инъекций/инфузионные реакции

В плацебо-контролируемых исследованиях установлено, что реакции в месте инъекций (по большей части легкие или умеренные, но в ряде случаев приводящие к прекращению лечения) были самими частыми при подкожном применении препаратов, блокирующих ФНО- α , по сравнению с плацебо (уровень доказательности В [4, 109–112, 115, 116, 160–162, 166, 167, 190, 257]). В одном исследовании показано, что появление человеческих антихимерных антител против инфликсимаба ассоциируется со снижением клинического эффекта и повышением частоты инфузионных реакций (уровень доказательности С [327]).

Острые реакции после введения инфликсимаба или адалимубаба редки, их степень выраженности обычно небольшая или умеренная, но в редких случаях реакции могут быть серьезными (уровень доказательности А [4, 110, 161, 166, 193, 219, 226]; уровни доказательности В, С [328]). В большинстве случаев инфузионные реакции устраняются кортикостероидами или антигистаминными средствами, или замедлением скорости введения препарата (уровни доказательности В, С [322, 327]).

Злокачественные опухоли

При хронических воспалительных заболеваниях, таких как РА, повышается частота развития лимфом. Существует связь между этим повышением и высокой активностью болезни (уровень доказательности С [329, 330]). В большинстве исследований показано, что риск развития лимфом (особенно НХЛ) у пациентов с РА повышен в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией (уровень доказательности В [331–335]). Сходный риск отмечен у пациентов с РА, получавших терапию препаратами, блокирующими ФНО- α (уровни доказательности В, С [259, 329, 333, 334]). Вопрос о том, повышен ли этот риск, остается не изученным (уровни доказательности А, В [336, 337]).

Хотя результаты двух метаанализов терапии анти-ФНО препаратами (инфликсимаб и адалимумаб) свидетельствуют о более высокой частоте солидных злокачественных опухолей, включая опухоли кожи (уровни доказательности А, С [338, 339]), в нескольких других крупных базах данных исследований наблюдательного типа и исследованиях, проводившихся по принципу случай — контроль, не выявлено повышенной частоты солидных опухолей у пациентов, получавших препараты, блокирующие ФНО- α , по сравнению с пациентами подобранных контрольных групп (уровни доказательности В, С [340–344]).

Новые данные (2009 г.)

При последующем анализе баз данных, в которых предварительно была выявлена положительная связь с солидными опухолями, наличие повышенного риска этих опухолей не подтвердилось (уровни доказательности А, В, С [345, 346]). На протяжении первых 5 лет лечения повышения риска развития рака не наблюдалось, ни в зависимости от длительности терапии, ни в зависимости от продолжительности дальнейшего наблюдения (уровень доказательности В [335, 345]).

Известны противоречивые данные в отношении повышения частоты развития опухолей кожи (не меланомы) во время лечения препаратами, блокирующими ФНО (уровень доказательности В [345]).

Не исключена возможность повышения риска рака легких у пациентов с исходным повышенным риском злокачественных опухолей (например у курильщиков) или у пациентов с ХОБЛ. В исследовании инфликсимаба по сравнению с плацебо, проводившемся у пациентов с ХОБЛ, в основной фазе исследования выявлено 9 случаев рака легких, а в ходе открытого продолжения исследования — еще 4 случая этой опухоли (уровень доказательности А [341, 342]). У пациентов с РА частота рака легких, по-видимому, повышена, хотя не известно, обусловлено ли это активностью заболевания или другими факторами (уровень доказательности С [341, 342]). В исследовании, проводившемся при гранулематозе Вегенера, среди пациентов, получавших этанерцепт в комбинации с циклофосфамидом, выявлено 6 случаев солидных злокачественных опухолей, тогда как в группе с применением циклофосфамида в комбинации с плацебо — ни одного (уровень доказательности А [343]).

У подростков, получавших одновременно азатиоприн и инфликсимаб, отмечено несколько случаев развития редкой лимфомы печени и селезенки (уровень доказательности С, FDA). В настоящее время неизвестно, способна ли блокада ФНО приводить к прогрессированию имеющихся злокачественных опухолей или повышать риск их рецидива (уровень доказательности В [344, 346]).

У пациентов, получающих препараты, блокирующие ФНО- α , следует сохранять осторожен-

ность в отношении развития лимфом и других злокачественных опухолей, включая рецидивы солидных опухолей.

Неврологические нарушения

У пациентов, получающих препараты, блокирующие ФНО- α , сообщалось о редких случаях развития центральных и периферических демиелинизирующих синдромов, включая синдром Гийена — Барре (уровень доказательности С [347]). В некоторых, но не во всех случаях, выраженность неврологических нарушений уменьшалась после отмены препаратов, блокирующих ФНО- α , и применения стероидов. В связи с этим препараты, блокирующие ФНО- α , не следует назначать пациентам, у которых имеются сведения о демиелинизирующих заболеваниях или неврите зрительного нерва в анамнезе (уровень доказательности D [348–352]).

Риск применения при беременности

Новые данные (2009 г.)

Опасности терапии препаратами, блокирующими ФНО- α , в период беременности неизвестны. Мнения экспертов в отношении того, следует ли в период беременности отменять препараты, блокирующие ФНО- α , или их применение можно продолжать, разошлись. В некоторых исследованиях не установлено повышения частоты выкидышей или самопроизвольных абортов во время применения препаратов, блокирующих ФНО, в то время как в одном недавно завершеном исследовании отмечено повышение частоты самопроизвольных абортов (уровень доказательности D [353–355]).

Сообщалось о редких случаях комбинации врожденных аномалий (VACTERL — аномалии позвоночника, атрезия прямой кишки, дефекты сердца, аномалии трахеи, пищевода, почек и конечностей) и частичной аномалии VACTERL, хотя точный риск и причинная связь не выяснены (уровень доказательности С [356]).

Изменения легких

У пациентов, у которых применялись препараты, блокирующие ФНО- α , сообщалось о редких случаях острых, тяжелых, иногда приводивших к смерти интерстициальных заболеваний легких (уровень доказательности С [357]).

Изменения кожи

Новые данные (2009 г.)

При применении всех препаратов, блокирующих ФНО, сообщалось о возникновении псориаза, псориазоформных изменений или обострений псориаза. В некоторых случаях замена на другой препарат группы антагонистов ФНО позволяла продолжить лечение, при этом изменения кожи не возобновлялись (уровень доказательности D [358–361]). Кроме того, отмечались редкие случаи синдрома Стивенса — Джонсона, дигитального васкулита, мультиформной эритемы, токсического эпидермального некролиза, гранулематоз-

ных реакции кожи и легких (уровень доказательности D [362–364]).

Резюме

Препараты, блокирующие ФНО- α , являются эффективными АСМТ. С ними связаны большие достижения в лечении РА, ПсА, АС, ЮИА и переднего увеита, осложняющего ЮИА. В настоящее время делаются попытки применения этих препаратов при других ревматических болезнях. Для более рационального применения препаратов, блокирующих ФНО- α , требуется дальнейшее изучение некоторых аспектов их эффективности, токсичности и общих принципов использования. Необходимо дальнейшее обсуждение вопроса о том, когда следует применять препараты, блокирующие ФНО- α , при этих заболеваниях, принимая во внимание баланс эффективности, токсичности и стоимости лечения. Надеемся, что данные положения, основанные на наиболее доказательных сведениях, имеющихся в настоящее время, и мнениях экспертов, улучшат оптимальное применение этих средств.

ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Алефасет (alefacet; одобренный в США для лечения псориаза, но не ПсА) представляет собой связывающий белок полностью человеческого происхождения, который блокирует взаимодействие между LFA-3, расположенным на антигенпрезентирующих клетках, и CD2, расположенным на Т-лимфоцитах, что приводит к снижению активации Т-клеток и устранению определенных клонов Т-клеток. Препарат одобрен для лечения псориаза в США. В исследовании II фазы при ПсА показано, что через 24 нед препарат оказывал небольшое положительное действие на изменения суставов и кожи. Во время открытого продолжения этого исследования, после проведения второго курса (каждый курс состоит из 12 еженедельных внутримышечных инъекций с последующим 12-недельным перерывом) наблюдалось устойчивое сохранение лечебного эффекта в отношении изменения суставов (уровень доказательности А [365]).

Эфализумаб (efalizumab) представляет собой гуманизованное моноклональное антитело к субъединице CD11 LFA-1. После того как были зарегистрированы случаи развития ПМЛ, этот препарат был изъят с фармацевтического рынка.

Устекинумаб (ustekinumab) является ингибитором ИЛ-12 и ИЛ-23 и оказывает влияние на механизмы воспаления, осуществляющиеся с участием TNF17 и TNF1. Препарат одобрен для лечения псориаза и применяется подкожно по схеме 0; 4-я неделя, а затем каждые 12 нед (уровень доказательности А [366]). В исследовании II фазы у пациентов с ПсА показано, что этот препарат, применявшийся еженедельно в течение 4 нед, приводил к уменьшению жалоб и вы-

раженности симптомов, связанных с ПсА, через 12 нед (уровень доказательности А [367]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После того, как в арсенал врача вошли биологических препараты, лечение РА, других ревматических болезней и синдромов, характеризующихся нарушениями иммунореактивности, резко изменилось к лучшему. Надеемся, что данные согласованные положения содержат сведения, которые помогут врачу в стремлении улучшить качество жизни пациентов с этими заболеваниями. Кроме того, эти согласованные положения призваны обеспечить доказательную поддержку для выбора препаратов и обоснования их применения.

ПРИЛОЖЕНИЯ: УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

- **Уровень доказательности А:** основан на данных, полученных хотя бы в одном рандомизированном контролируемом исследовании, или в метаанализах рандомизированных контролируемых исследований. Также учитываются обзоры, если они содержат ссылки на данные, относящиеся к уровню доказательности А.
- **Уровень доказательности В:** основан на данных, полученных хотя бы в одном контролируемом исследовании, проводившемся без рандомизации, или хотя бы в одном исследовании экспериментального характера другого типа, или основан на экстраполяции рекомендаций, следующих из рандомизированных контролируемых исследований или метаанализов.
- **Уровень доказательности С:** основан на данных, полученных в описательных исследованиях неэкспериментального характера (например в сравнительных исследованиях, исследованиях, проводившихся с целью изучения корреляций, и исследованиях типа случай — контроль). Эти данные, в свою очередь, экстраполируются из рандомизированных контролируемых исследований, нерандомизированных контролируемых исследований или других исследований экспериментального характера.
- **Уровень доказательности D:** основан на заключениях групп экспертов и/или на мнениях или клиническом опыте авторитетных специалистов, или на рекомендациях, экстраполируемых из рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов, нерандомизированных контролируемых исследований, описательных исследований экспериментального или неэкспериментального характера. Также включает все резюме.

Литература: www.rheumatology.kiev.ua

Таблица А1

ANCA-ассоциированные васкулиты

Заболевание	Автор, номер ссылки	Количество пациентов
ГВ	Keogh et al. ³⁶⁸	10: эффективен
ГВ/МПА	Stasi et al. ³⁶⁹	10: 8 ГВ/2 МПА: эффективен
ГВ/МПА	Eriksson et al. ³⁷⁰	9: 7 ГВ/2 МПА: эффективен
ГВ/МПА	Keogh et al. ³⁷¹	11: 10 ГВ/1 МПА: эффективен
ГВ/МПА/СЧС	Smith et al. ³⁷²	11: 5 ГВ/5 МПА/1 СЧС: эффективен
ГВ	Aries et al. ³⁷³	8: Гранулематозные проявления: эффективен у 3; отсутствие эффекта у 3; неэффективен у 2
ГВ	Brihaye et al. ³⁷⁴	8: Рефрактерные случаи/рецидивы: эффективен
ГВ	Henes et al. ³⁷⁵	6: Рефрактерные случаи: эффективен
ГВ	Golbin et al. ³⁷⁶	28: Рефрактерные случаи: эффективен
ГВ	Sailler et al. ³⁷⁷	37: 3 ГВ; у 19 аутоиммунная цитопения; у 5 аутоиммунное нарушение свертывания крови; у 7 криоглобулинемия; у 2 пемфигус; у 1 СКВ: эффективен: повышенная частота СНЯ
ANCA-васкулит	Lovric et al. ³⁷⁸	15: Рефрактерные случаи ANCA-ассоциированного васкулита: эффективен
ГВ	Seo et al. ³⁷⁹	8: эффективен
Ассоциация с ANCA	Roccatello et al. ^{380,381}	7: эффективен
ГВ	Martinez Del Pero et al. ³⁸²	34: эффективен
ГВ	Guillevin et al. ³⁸³	21: эффективен в той же степени, что и инфликсимаб
ГВ	Ramos-Casals et al. ³⁸⁴	8: эффективен
ГВ	Palm et al. ³⁸⁵	9: эффективен: подавление воспаления, отсутствие эффекта в отношении стеноза дыхательных путей
Рефрактерный ГВ	Cohen et al. ³⁸⁶	22: эффективен в той же степени, что и инфликсимаб

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; СЧС – синдром Черджа – Строс; МПА – микроскопический полиангиит; СНЯ – серьезное неблагоприятное явление; СКВ – системная красная волчанка; ГВ – гранулематоз Вегенера.

Таблица А2

Криоглобулинемия

Заболевание	Автор, номер ссылки	Количество пациентов
Тип II, ассоциированный с ВГВ	Sene et al. ³⁸⁷	6: неэффективен
Типы II и III	Sansonno et al. ³⁸⁸	20: эффективен
Тип II	Zaja et al. ³⁸⁹	15: 12 ГВС: эффективен
Тип II, ассоциированный с ВГВ	Quartuccio et al. ³⁹⁰	5: эффективен
Тип III	Basse et al. ³⁹¹	7: пациенты с трансплантатами почек: 5 ГВС: эффективен
Тип II	Bryce et al. ³⁹²	8: эссенциальный 1; 7 ВГС/СШ/ЛПЗ: эффективен
Тип II, ассоциированный с ВГС	Saadoun et al. ³⁹³	16: эффективен
Тип II	Cavallo et al. ³⁹⁴	13: эффективен

Заболевание	Автор, номер ссылки	Количество пациентов
Тип II, ассоциированный с ВГС	Ramos-Casals et al. ³⁸⁴	8: эффективен
Тип II, ассоциированный с ВГС	Roccatello et al. ³⁸⁰	12: эффективен
Тип II, ассоциированный с ВГС	Visentini et al. ³⁹⁵	6: эффективен
Тип II, ассоциированный с ВГС	Roccatello et al. ³⁹⁶	6 НСВ; у 5 был ГН: эффективен

ГН – гломерулонефрит; ВГС – вирус гепатита С; ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; СШ – синдром Шегрена.

Таблица А3

Синдром Шегрена

Автор, номер ссылки	Количество пациентов
Voulgarelis et al. ³⁹⁷	6: эффективен
Dass et al. ³⁹⁸	17: эффективен в отношении слабости
Pijpe et al. ³⁹⁹	15: 8 СШ и 7 СШ/MALT: эффективен
Devauchelle-Pensec et al. ⁴⁰⁰	16: СШ: эффективен
Seror et al. ⁴⁰¹	16: СШ/НХЛ: эффективен
Gottenberg et al. ⁴⁰²	6: 4 СШ; 2 СШ/MALT: эффективен
Galarza et al. ⁴⁰³	8: эффективен
Meijer et al. ⁴⁰⁴	15: 8 СШ/7 MALT: эффективен
St Clair et al. ⁴⁰⁵	12: СШ: эффективен
Ramos-Casals et al. ³⁸⁴	10: эффективен
Meijer et al. ⁴⁰⁶	30: эффективен
Vivino et al. ⁴⁰⁷	6: эффективен
Ramos-Casals et al. ⁴⁰⁸	24: эффективен
Tsirogianni et al. ⁴⁰⁹	11: эффективен
Vasilyev et al. ⁴¹⁰	11: эффективен

MALT – лимфома, ассоциированная с лимфоидной тканью в слизистых оболочках; НХЛ – неходжкинская лимфома; СШ – синдром Шегрена.

Таблица А4

Ювенильный идиопатический артрит

Заболевание	Автор, номер ссылки	Количество пациентов
Ювенильная аутоиммунная болезнь	El-Hallak et al. ⁴¹¹	10: эффективен

Таблица А5

Системная красная волчанка

Заболевание	Автор, номер ссылки	Количество пациентов
СКВ	Merrill et al. ⁴¹²	257: неэффективен
Рефрактерная СКВ	Tanaka et al. ⁴¹³	15: частично эффективен
СКВ: гемолитическая анемия	Gomardd-Mennesson et al. ⁴¹⁴	26: эффективен
СКВ у детей/ЛН	Willems et al. ⁴¹⁵	11: эффективен
СКВ у детей	MacDermott et al. ⁴¹⁶	7: эффективен
СКВ у детей/ЛН	Marks et al. ⁴¹⁷	7: эффективен
СКВ	Ng et al. ⁴¹⁸	7 рефрактерность: эффективен 4/7
Рефрактерная СКВ	Tokunaga et al. ⁴¹⁹	7: эффективен
СКВ	Leandro et al. ⁴²⁰	6: эффективен
СКВ	Leandro et al. ⁴²¹	24: эффективен
СКВ	Looney et al. ⁴²²	17: эффективен
СКВ	Tokunga et al. ⁴²³	5: эффективен
СКВ	Ng et al. ⁴²⁴	41: эффективен
СКВ	Tanaka et al. ⁴²⁵	19: эффективен
СКВ	Amoura et al. ⁴²⁶	22: эффективен
СКВ	Welin-Henriksson et al. ⁴²⁷	20: эффективен
СКВ	Cambridge et al. ⁴²⁸	25: эффективен
СКВ	Gillis et al. ⁴²⁹	6: эффективен
СКВ	Nwobi et al. ⁴³⁰	18: эффективен

Заболевание	Автор, номер ссылки	Количество пациентов
СКВ	Albert et al. ⁴³¹	18: эффективен
СКВ	Boletis et al. ⁴³²	10: эффективен
СКВ	Jonsdottir et al. ^{433 434}	16: эффективен
СКВ	Lindholm et al. ⁴³⁵	31: эффективен
СКВ: тромбоцитопения и гемолитическая анемия	Lindholm et al. ⁴³⁶	19: эффективен
СКВ	Melander et al. ⁴³⁷	20: эффективен
СКВ	Reynolds et al. ⁴³⁸	11: эффективен
СКВ	Tanaka et al. ⁴³⁹	15: эффективен
СКВ	Podolskaya et al. ⁴⁴⁰	19: эффективен
СКВ	Ramos-Casals et al. ³⁸⁴	27: эффективен
СКВ	Lu et al. ⁴⁴²	45: у 19 достигнута ремиссия; у 21 достигнута частичная ремиссия
СКВ у детей с аутоиммунной тромбоцитопенией и/или гемолитической анемией	Kumar et al. ⁴⁴³	9: эффективен

ЛН – люпус-нефрит; СКВ – системная красная волчанка.

Таблица А6

Люпус-нефрит		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
ЛН	Guzman et al. ⁴⁴⁴	35: эффективен
ЛН	Sangle et al. ⁴⁴⁵	16: эффективен, за исключением быстро прогрессирующего люпус-нефрита с полулуниями
ЛН	Vigna et al. ⁴⁴⁶	22: эффективен
ЛН	Smith et al. ³⁷²	6: эффективен
ЛН	Sfikakis et al. ⁴⁴⁷	7: эффективен
ЛН	Jonsdottir et al. ⁴³⁴	18: эффективен
Рефрактерный ЛН	Arce-Salinas et al. ⁴⁴⁸	8: эффективен

ЛН – люпус-нефрит.

Таблица А7

Идиопатические и воспалительные миопатии/миозит		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
ДМ	Levine ⁴⁴⁹	6: эффективен
ДМ	Chung L et al. ⁴⁵⁰	8: частичный эффект
РМ	Ramos-Casals et al. ³⁸⁴	3: эффективен
Идиопатические воспалительные миопатии	Sultan et al. ⁴⁵¹	8: эффективен только при ДМ

ДМ – дерматомиозит; РМ – полимиозит.

Таблица А8

Болезнь Бехчета		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Васкулит сетчатки	Sadreddini, et al. ⁴⁵²	1: эффективен
Выраженные офтальмологические изменения	Davatchi et al. ⁴⁵³	10: эффективен

Таблица А9

Полинейропатия		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Полинейропатия, ассоциированная с антителами IgM	Pestronk et al. ⁴⁵⁴	21: эффективен
Полинейропатия, ассоциированная с антителами к ГАМ	Renaud et al. ⁴⁴¹	9: эффективен
Полинейропатия, ассоциированная с антителами IgM	Levine et al. ⁴⁵⁵	5: эффективен

Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Полинейропатия, ассоциированная с антителами к ГАМ	Benedetti et al. ⁴⁵⁶	13: эффективен
Полинейропатия, ассоциированная с антителами к ГАМ	Benedetti et al. ⁴⁵⁷	10: эффективен
Полинейропатия, ассоциированная с антителами к ГАМ	Dalakas et al. ⁴⁵⁸	13: эффективен у 4

ГАМ – гликопротеин, связанный с миелином.

Таблица А10

Демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Нейромиелит зрительного нерва	Cree et al. ⁴⁵⁹	8: эффективен
Обостряющийся-затихающий РС	Hauser et al. ⁴⁶⁰	69: эффективен
Обостряющийся-затихающий РС	Bar-Or et al. ⁴⁶¹	26: эффективен
Нейромиелит зрительного нерва	Jacob et al. ⁴⁶²	24: эффективен
Нейромиелит зрительного нерва	Genain et al. ⁴⁶³	9: эффективен
Нейромиелит зрительного нерва	Jacob et al. ⁴⁶⁴	25: эффективен

РС – рассеянный склероз.

Таблица А11

Пузырчатка, пемфигоид, буллезный эпидермолиз и другие дерматологические заболевания		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
БП, ОП	Schmidt et al. ⁴⁶⁵	7: эффективен
ОП	Goh et al. ⁴⁶⁶	5: частично эффективен
ОП	Cianchini et al. ⁴⁶⁷	12: эффективен
Пузырчатка	Joly et al. ⁴⁶⁸	21: эффективен
Пузырчатка	Marzano et al. ⁴⁶⁹	6: эффективен
ОП	Allen et al. ⁴⁷⁰	42: эффективен
ОП	Antonucci et al. ⁴⁷¹	5: эффективен
Атопическая экзема	Simon et al. ⁴⁷²	6: эффективен
Пузырчатка	Shimanovich et al. ⁴⁷³	7: эффективен

БП – буллезный пемфигоид; ОП – обычная пузырчатка.

Таблица А12

Склеродермия		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Склеродермическая ИБЛ	McGonagle et al. ⁴⁷⁴	1: эффективен
Склеродермия	Lafyatis et al. ⁴⁷⁵	15: не эффективен
Склеродермическое поражение кожи	Lombardi et al. ⁴⁷²	6: эффективен

ИБЛ – интерстициальная болезнь легких.

Таблица А13

Антифосфолипидный синдром		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Рецидивирующий катастрофический антифосфолипидный синдром	Asherson et al. ⁴⁷⁶	3: эффективен
Рецидивирующий катастрофический антифосфолипидный синдром	Manner et al. ⁴⁷⁷	1: эффективен

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 ОТДЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-1 (АНАКИНРА)

Таблица А14

Единичные исследования ИЛ-1ra		
Заболевание	Автор, номер ссылки	Число пациентов
Острый инсульт	Emsley et al. ⁴⁷⁸	34
		22

Заболівання	Автор, номер ссилки	Число пацієнтів
Болізна Стилла, починаючися у врослих	Rudinskaya et al. ¹³⁶	2
Болізна Стилла, починаючися у врослих	Quartier et al. ⁴⁷⁹	15
	Aelion et al. ⁴⁸⁰	2
	Haraoui et al. ⁴⁸¹	3
	Kalliolias et al. ⁴⁸²	2
	Nordstrom et al. ⁴⁸³	3
	Kalliolias et al. ⁴⁸²	3
	Fitzgerald et al. ⁴⁸⁴	4
	Vasques Godinho et al. ⁴⁸⁵	1
Tan et al. ⁴⁸⁶	1	
Трансплантація костного мозга	Antin et al. ⁴⁸⁷	186
Внутрисуставне введення анакінры	Birmingham et al. ⁴⁸⁸	7
Гістіоцитарний паннікуліт с цитофагією	Behrens et al. ⁴⁸⁹	1
СХАС	Hoffman et al. ⁴⁹⁰	2
	Metyas et al. ⁴⁹¹	1
Сахарний діабет	Larsen et al. ⁴⁹²	?
РТПХ	Antin et al. ⁴⁸⁷	8
Синдром гіпер-IgD и періодической лихорадки	Bodar et al. ⁴⁹³	3
Остеоартрит	Rigante et al. ⁴⁹⁴	1
Остеоартрит (внутрисуставне введення)	Chevalier et al. ¹⁰³	?
Псоріатический артрит	Church et al. ¹⁰⁴	14
	Jung et al. ⁴⁹⁵	20
Рецидивуючий поліхондрит	Gibbs et al. ⁴⁹⁶	12
	Vounotrypdis et al. ⁴⁹⁷	1
Синдром Schnitzer	Martinez-Taboada et al. ⁴⁹⁸	1
Системная красная волчанка	Moosig et al. ⁴⁹⁹	3
	Ostendorf et al. ⁵⁰⁰	4

СХАС – семейный холодовой аутовоспалительный синдром; РТПХ – реакция трансплантат против хозяина.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ОТДЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, БЛОКИРУЮЩИХ ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ

Таблица А15

Отдельные исследования препаратов, блокирующих фактор некроза опухолей

Заболівання	Автор(ы)	Препараты	Число пацієнтів
Болізна Стил-ла, починаючися у врослих	Huffstutter et al. ⁵⁰¹	Инфликсимаб	2
	Kraetsch et al. ⁵⁰²	Инфликсимаб	6
	Weinblatt et al. ⁵⁰³	Этанерцепт	12
Амилоидоз	Fernandez-Nebro ⁵⁰⁴	Этанерцепт	3
	Elkayam et al. ⁵⁰⁵	Инфликсимаб	1
	Gottenberg et al. ⁵⁰⁶	Этанерцепт/ инфликсимаб	15
	Ortiz-Santamaria et al. ⁵⁰⁷	Инфликсимаб	6
	Tomero et al. ⁵⁰⁸	Инфликсимаб	12
Афтозный стоматит	Smith et al. ⁵⁰⁹	Этанерцепт	1
	Robinson and Guitart ⁵¹⁰	Этанерцепт	1
	Vujevich and Zirwas ⁵¹¹	Адалимумаб	
Боль в спине (включая ишиас)	Atzeni et al. ⁵¹²	Этанерцепт	1
	Sakellariou et al. ⁵¹³	Инфликсимаб	1
Болізна Бехчета	Genevay et al. ⁵¹⁴	Этанерцепт	10
	Estrach et al. ⁵¹⁵	Инфликсимаб/ адалимумаб	7
	Gulli et al. ⁵¹⁶	Инфликсимаб	1
	Hassard et al. ⁵¹⁷	Инфликсимаб	1

Заболівання	Автор(ы)	Препараты	Число пацієнтів	
Болізна Бехчета	Licata et al. ⁵¹⁸	Инфликсимаб	1	
	Magliocco and Gottlieb ⁵¹⁹	Этанерцепт	20	
	Morillas-Arques et al. ⁵²⁰	Адалимумаб/ этанерцепт		
	Rozenbaum et al. ⁵²¹	Анти-ФНО		
	Saulsbury and Mann ⁵²²	Инфликсимаб		
	Sangle et al. ⁵²³	Инфликсимаб	1	
	Sfikakis et al. ⁵²⁴	Инфликсимаб	5	
	Sfikakis ⁵²⁵	Инфликсимаб	11	
	Ribi et al. ⁵²⁶	Инфликсимаб	1	
	Sweiss et al. ⁵²⁷	Инфликсимаб	3	
	van Laar et al. ⁵²⁸	Адалимумаб	6	
	Бронхиолит	Cortot et al. ⁵²⁹	Этанерцепт	1
		Naveau et al. ⁵³⁰	Инфликсимаб	36
		Spahr et al. ⁵³¹	Инфликсимаб	20
	Цирроз печени и алкогольный гепатит	Wendling et al. ²⁸²	Инфликсимаб	1
Menon et al. ⁵³²		Этанерцепт	13	
Застойная сердечная недостаточность	Anker et al. ⁵⁸²	Инфликсимаб/ этанерцепт	150	
Кожная Т-клеточная лимфома	Tsimberidou et al. ⁵³³	Этанерцепт	13	
Дерматит, гидраденит и др.	Bongartz et al. ³³⁹	Инфликсимаб		
	Cortis et al. ⁵³⁴	Этанерцепт		
	Cummins et al. ⁵³⁵	Этанерцепт		
	Zeichner et al. ⁵³⁶	Адалимумаб	1	
	Cusak and Buckley ⁵³⁷	Этанерцепт	6	
Дерматомиозит	Hengstman et al. ⁵³⁸	Инфликсимаб	2	
	Miller et al. ⁵³⁹	Этанерцепт	10	
	Sprott et al. ⁵⁴⁰	Этанерцепт	1	
	Nzeusseu et al. ⁵⁴¹	Инфликсимаб	1	
	Saadeyh ⁵⁴²	Этанерцепт	4	
	Norman et al. ⁵⁴³	Этанерцепт	2	
	Ortego-Centeno et al. ¹²⁰	Адалимумаб	1	
Семейная средиземноморская лихорадка	Takada et al. ¹²²	Этанерцепт	2	
	Ozgoemen et al. ¹²⁵	Этанерцепт	1	
Синдром Фелти	Ghavami et al. ¹²⁸	Этанерцепт	1	
Гигантоклеточный артериит	Andonopoulos et al. ¹²⁶	Инфликсимаб	2	
	Cantini et al. ¹²⁷	Инфликсимаб	4	
	Tan et al. ¹³⁵	Этанерцепт	1	
	Ahmed et al. ¹³³	Адалимумаб	1	
	Wolff et al. ⁵⁴⁴	Этанерцепт	21	
Болізна «трансплантат против хозяина» (острая)	Uberti et al. ⁵⁴⁵	Этанерцепт	20	
	Kennedy et al. ⁵⁴⁶	Этанерцепт	20	
	Chiang et al. ⁵⁴⁷	Этанерцепт	8	
	Pavletic et al. ⁵⁴⁸	Этанерцепт	4	
	Andolina et al. ⁵⁴⁹	Этанерцепт	1	
	Paridaens et al. ⁵⁵⁰	Этанерцепт	10	
	Тиреотоксическая офтальмопатия			
Гепатит С	Cacoub et al. ⁵⁵¹	Интерферон	27	
	McMinn et al. ⁵⁵²	Этанерцепт	3	
	Peterson et al. ⁵⁵³	Инфликсимаб/ этанерцепт	24	
	Pritchard ⁵⁵⁴	Этанерцепт	1	
	Ince et al. ⁵⁵⁵	Этанерцепт	12	
	Moreno et al. ⁵⁵⁶	Этанерцепт	5	
	Allen and Wolverson ⁴⁷⁰	Этанерцепт	2	
	Marotte et al. ⁵⁵⁷	Этанерцепт	9	
	Rokhsar et al. ⁵⁵⁸	Этанерцепт	1	
	Magliocco and Gottlieb ⁵¹⁹	Этанерцепт	3	
	ВИЧ	Wallis et al. ⁵⁵⁹	Этанерцепт	16

Заболевание	Автор(ы)	Препараты	Число пациентов
Иммунодефицит (приобретенная гипогаммаглобулинемия)	Smith and Skelton ⁵⁶⁰	Этанерцепт	1
	Lin et al. ⁵⁶¹	Этанерцепт	1
	Cepeda et al. ⁵⁶²	Этанерцепт	7
Миозит с включениями	Barohn et al. ⁵⁶³	Этанерцепт (не эффективен)	9
	Singh et al. ⁵⁶⁴	Этанерцепт	1
Выраженный и рефрактерный HLA-B27-ассоциированный точный энтезит (с ювенильным началом)	Oli vieri et al. ⁵⁶⁵	Адалimumаб	1
Болезнь Кавасаки	Weiss et al. ⁵⁶⁶	Инфликсимаб	1
	Burns et al. ⁵⁶⁷	Инфликсимаб	16
Мультицентрический гистиоцитоз	Lovelace et al. ¹⁰⁸	Этанерцепт	1
	Matejicka et al. ¹⁴³	Этанерцепт	1
	Kovach et al. ⁵⁶⁸	Этанерцепт	1
Миелодисплазия	Birnbaum and Gentile ⁵⁶⁹	Этанерцепт	1
	Deeg et al. ⁵⁷⁰	Этанерцепт	14
	Rosenfeld and Bedell ⁵⁷¹	Этанерцепт	19 (не эффективен)
	Raza et al. ⁵⁷²	Этанерцепт	26
	Maciejewski ⁵⁷³	Этанерцепт	16
Остеоартрит (эрозивный)	Magnano et al. ⁵⁷⁴	Адалimumаб	12
Периодическая лихорадка (у детей)	Athreya et al. ⁵⁷⁵	Этанерцепт	3
Пигментный виллонодулярный синовит	Kroot et al. ⁵⁷⁶	аФНО	
Полихондрит	Carter ⁵⁷⁸	Инфликсимаб	1
Полимиозит	Ehresman ⁵⁷⁹	Этанерцепт	5
	Hengstman et al. ⁵³⁸	Инфликсимаб	2
	Sprott et al. ⁵⁴⁰	Этанерцепт	1
	Adams et al. ⁵⁷⁷	Адалimumаб	2
Гангренозная пидермия	Fonder et al. ⁵⁸⁰	Адалimumаб	1
	Heffernan et al. ⁵⁸¹	Адалimumаб	1
Синдром SAPHO	Wagner et al. ¹³¹	Этанерцепт	2
Саркоидоз	Moul and Korman ¹³²	Адалimumаб	1
	Khanna et al. ¹²⁹	Этанерцепт	1
	Utz et al. ¹³⁰	Этанерцепт	17
	Heffernan et al. ¹³⁴	Адалimumаб	1
	Callejas-Rubio et al. ⁵⁸⁴	Адалimumаб	1
	Thumbfart ³¹⁷	Инфликсимаб	1
	Sweiss et al. ⁵⁸³	Инфликсимаб	3
	Hobbs ⁵⁸⁶	Этанерцепт	1
Ишиас	Korhonen et al. ¹¹⁸	Инфликсимаб	12
	Korhonen et al. ¹¹⁹	Инфликсимаб	40
	Tobinick and Davoodifar ¹²⁴	Этанерцепт	43
Склеродермия	Ellman et al. ⁵⁸⁷	Этанерцепт	8
	Bosello et al. ⁵⁸⁸	Этанерцепт	
	Lam et al. ¹²¹	Инфликсимаб	18
Силиконовые гранулемы	Pasternack et al. ¹²³	Этанерцепт	4

Заболевание	Автор(ы)	Препараты	Число пациентов
Синдром Шегрена	Zandbelt et al. ⁵⁸⁹	Этанерцепт	15 (не эффективен)
	Sankar et al. ²¹²	Этанерцепт	14 (не эффективен)
	Pessler et al. ⁵⁹⁰	Этанерцепт	1
Болезнь Стилла (включая начало у взрослых)	Fautrel et al. ⁵⁹¹	Этанерцепт	20 не эффективен
	Stern et al. ⁵⁹²	Этанерцепт	1 (ухудшение)
	Asherson et al. ⁵⁹³	Этанерцепт	1
	Kumari and Uppal ⁵⁹⁴	Этанерцепт	1
Синдром Sweet	Gindi et al. ⁵⁹⁵	Этанерцепт	1
	Yamauchi et al. ⁵⁹⁶	Этанерцепт	24
Системная красная волчанка	Aringer et al. ⁵⁹⁷	Инфликсимаб	6
	Fautrel et al. ⁵⁹¹	Этанерцепт	1 (ПККВ)
	Lurati et al. ⁵⁹⁸	Этанерцепт	1
	Norman et al. ⁵⁴³	Этанерцепт	1 (ПККВ)
	Hernandez-Ibarra et al. ⁵⁹⁹	N/A	–
Артериит Такаюсу	Principi et al. ⁶⁰⁰	Инфликсимаб	1
	Hoffman et al. ⁶⁰¹	Anti-TNF	15
	Della Rossa et al. ⁶⁰²	Инфликсимаб	2
TRAPS	Tato et al. ⁶⁰³	Адалimumаб	1
	Hull et al. ⁶⁰⁴	Этанерцепт	50
	Lamprecht et al. ⁶⁰⁵	Этанерцепт	2
	Drewe et al. ⁶⁰⁶	Этанерцепт	1
	Estrach et al. ⁶⁰⁷	Инфликсимаб/адалimumаб	7
	Joseph et al. ⁶⁰⁷	Инфликсимаб	5
	Smith et al. ⁶⁰⁸	Этанерцепт	7
Васкулиты*	Braun et al. ⁶⁰⁹	Этанерцепт/инфликсимаб	717 (увеит при АС)
	Foster et al. ⁶¹⁰	Этанерцепт	20 (не эффективен)
	Biester et al. ⁶¹¹	Адалimumаб	18
	Foeldvari et al. ⁶¹²	Анти-ФНО-а	47
	Vazquez-Cobian et al. ⁶¹³	Адалimumаб	14
	Reiff et al. ⁶¹⁴	Этанерцепт	10
	Schmeling and Horneff ⁶¹⁵	Этанерцепт	20 (не эффективен)
	Booth et al. ⁶¹⁶	Инфликсимаб	32
	Feinstein and Arroyo ⁶¹⁷	Этанерцепт	1
	van der Bijl et al. ⁶¹⁸	Инфликсимаб	11
Saji and Kemmotsu ⁶¹⁹	Инфликсимаб	1 (болезнь Кавасаки)	
Гранулематоз Вегенера	Sangle et al. ⁵²³	Инфликсимаб	1 (синдром Черджа–Строс)
	Arbach et al. ⁶²⁰	Этанерцепт/инфликсимаб	3
	Gause et al. ⁶²¹	Инфликсимаб	10
	Sangle et al. ⁵²³	Инфликсимаб	3

*См. также болезнь Бехчета, гигантоклеточный артериит, артериит Такаюсу, гранулематоз Вегенера.

АС – анкилозирующий спондилит; ПККВ – подострая кожная красная волчанка; TRAPS – периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухолей.