

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГОЛИМУМАБ У ДЕТЕЙ С ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

© Е. М. Кучинская, М. М. Костик, Л. С. Снегирева, О. В. Калашникова, М. Ф. Дубко, В. В. Масалова, Т. С. Лихачева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Голимумаб — человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухолей-альфа (ФНО-α). ФНО-α является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). По сравнению с используемыми в настоящее время блокаторами ФНО-α, голимумаб обладает большей комплаентностью благодаря низкой болезненности в месте инъекции и большому периоду полувыведения. Ранее эффективность голимумаба была продемонстрирована у взрослых с ревматоидным артритом, спондилоартритом и псориазическим артритом. В настоящее время рандомизированное исследование были включены 10 детей с полиартикулярным вариантом ЮИА, с активным, несмотря на предшествующую терапию метотрексатом, заболеванием. Все пациенты получали голимумаб подкожно в дозе 30 мг/м² каждые 4 недели. На 16-й неделе, после рандомизации, 4 пациентов стали получать плацебо, остальные продолжили терапию голимумабом в прежнем режиме. У 3 из 4 детей, получавших плацебо, было зарегистрировано обострение заболевания, после чего терапия голимумабом была возобновлена. Эффективность терапии оценивали на 24-й неделе от начала исследования, а также при последнем доступном анализе визите (96–116 недели). При этом учитывалась динамика основных клинических и лабораторных показателей активности заболевания, динамики индексов JADAS и CDAI, а также критерии ответа на терапию ACR Pedi. В ходе исследования было продемонстрировано достоверное снижение показателей активности ЮИА, с выраженным улучшением согласно критериям ACRPedi при отсутствии серьезных нежелательных явлений и значимых изменений показателей гемограммы (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты). Результаты исследования позволяют рассматривать голимумаб как препарат с высокой эффективностью и приемлемой безопасностью в лечении полиартикулярного варианта ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; голимумаб; блокаторы ФНО-α; биологическая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Голимумаб — человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухолей-альфа (ФНО-α). ФНО-α является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе суставных форм ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [6]. Несмотря на доказанную эффективность существующих блокаторов ФНО-α, имеющих педиатрические показания [10], интерес к проблеме синтеза новых препаратов обусловлен рядом недостатков у имеющихся представителей этого класса, таких как относительно короткий период полувыведения у этанерцепта и адалимумаба, а также выраженную болезненность в месте инъекции при использовании адалимумаба. Основными достоинствами голимумаба следует считать достаточно большой период полувыведения, позволяющий использовать его в виде подкожных инъекций 1 раз в 4 недели, а также низкую болезненность в месте инъекции [6]. Также антитела, блокирующие ФНО-α, обладают большим терапевтическим потенциалом в отношении лечения пациентов с сопутствующим увеитом [3, 7], воспалительными заболеваниями кишечника [4] и псориазом [5], по сравнению с растворимыми рецепторами к ФНО-α [9].

К моменту настоящего исследования эффективность и безопасность голимумаба была доказана у взрослых с ревматоидным артритом [2], псориазическим артритом и спондилоартритом [1, 8]. Настоящее изучение эффективности препарата проводилось на базе педиатрического отделения № 3 ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, одного из участников многоцентрового международного рандомизированного клинического исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности подкожного применения препарата Голимумаб у детей с полиартикулярным активным ЮИА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 10 детей с полиартикулярным вариантом ювенильного артрита согласно классификации ILAR (International League of Associations for Rheumatology, международной лиги ревматологических сообществ). Все пациенты на момент включения имели 5 и более активных суставов. Длительность предшествующей терапии метотрексатом составляла не менее 3 месяцев

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов		n
Всего		10
Тип артрита:	Полиартрит (РФ-)	9
	Энтезит-ассоциированный артрит	1
Предшествующая биологическая терапия		1
Терапия перед назначением голимумаба	Метотрексат	10
	ГКС	1
	НПВС	3
Медиана (25–75 %)		
Длительность ЮИА перед назначением голимумаба, лет		3,5 (2,0; 4,0)
Возраст дебюта ЮИА, лет		6,0 (1,8; 11,0)
Возраст назначения голимумаба, лет		10,5 (7,5; 14,0)

до включения. Подробная демографическая характеристика исследуемой популяции представлена в таблице 1.

Исходно все пациенты получали голимумаб подкожно в дозе 30 мг/м² каждые 4 недели. Первоначальная оценка эффективности проводилась на 24-й неделе. Пациенты, достигшие улучшения согласно критерию американской коллегии ревматологов ACR Pedi30, переходили в следующую фазу исследования. Пациенты, не достигшие 30%-го улучшения, согласно критериям ACR Pedi, исключались из исследования в связи с первичной неэффективностью терапии. Пациенты, достигшие 30%-го улучшения к 16-й неделе рандомизировались на 2 группы: основная группа (n=4) — дети, продолжавшие получать препарат в прежнем режиме и группа пациентов, получавших плацебо (n=4). Пациенты, получавшие плацебо и развившие обострение ЮИА, переводились в основную группу. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для оценки активности ЮИА использовались CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*, детская анкета оценки состояния здоровья), проводилась оценка боли и общего состояния здоровья ребенка по мнению родителей, общая оценка активности заболевания по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) от 0 до 100 мм, где 0 мм — полное отсутствие каких-либо изменений, а 100 мм — максимальная выраженность признака, оценка суставов (оценивалось число активных суставов), а также показатели лабораторной активности — СОЭ и СРБ (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок). Применялись комбинированные клинико-лабораторные индексы оценки активности артрита, такие как JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*, балльная оценка активности ювенильного артрита) и CDAI (*Clinical Disease Activity Index*, клинический индекс активности заболевания).

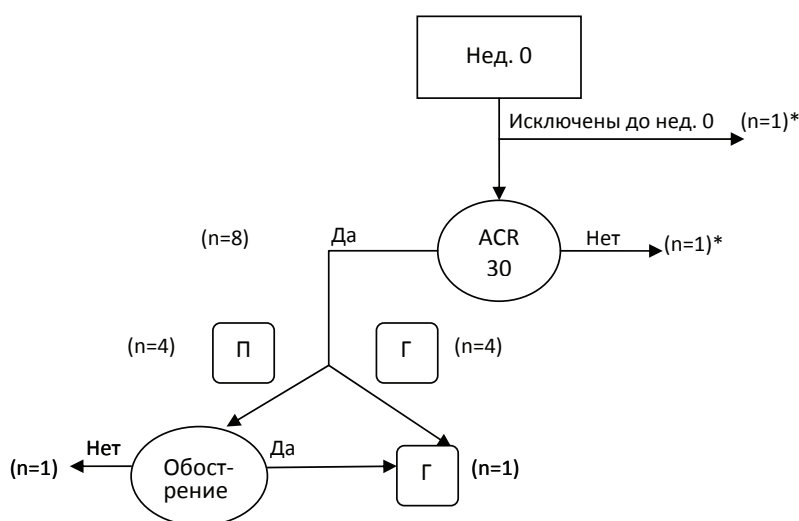


Рис. 1. Схема исследования. Г=Голимума, П=Плацебо. * — 2 пациента отзывали информированные согласия на 16-й и 40-й неделях

Таблица 2

Изменения параметров активности ЮИА в течение открытой фазы исследования: 0–24-я недели (n=9)

Параметры	0-я неделя	24-я неделя	p*
СНАQ	1,1 (0,8; 1,5)	0,4 (0,1; 0,4)	0,01
Общее состояние здоровья (оценка врача) по ВАШ	66,5 (35,0; 84,0)	6,0 (3,0; 15,0)	0,008
Общее состояние здоровья (оценка родителей) по ВАШ	60,0 (51,0; 72,0)	16,0 (4,0; 22,0)	0,008
Оценка боли по ВАШ	47,5 (29,0; 58,0)	3,0 (2,0; 19,0)	0,008
Число активных суставов	9,0 (8,0; 22,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,07
Число суставов с ограничением движения	14,0 (5,0; 33,0)	0,0 (0,0; 7,0)	0,008
Гемоглобин	128,0 (125,0; 132,0)	130,0 (126,0; 132,0)	0,16
Лейкоциты	6,2 (5,4; 11,6)	6,8 (4,8; 7,3)	0,68
СОЭ	15,0 (10,0; 26,0)	4,0 (4,0; 5,0)	0,01
СРБ	41,7 (3,1; 102,0)	35,5 (1,0; 102,0)	0,74
Тромбоциты	286,0 (215,0; 342,0)	278,0 (231,0; 324,0)	0,68
JADAS-ESR	21,1 (18,6; 36,7)	2,3 (0,7; 3,3)	0,008
JADAS-CRP	21,1 (18,6; 36,7)	2,3 (0,7; 3,3)	0,01

* — тест Wilcoxon

Динамическая оценка ответа на терапию осуществлялась при помощи критериев ACR Pedi, динамики индексов JADAS и CDAI, а также динамики основных клинических и лабораторных показателей активности ЮИА. Оценку эффективности проводили на 24-й неделе от начала терапии голимумаба, а также при последнем визите, доступном анализу (96–116-я недели).

Статистический анализ проведен с использованием пакета данных Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики (определялись медиана и интерквартильный размах), χ^2 , точный критерий Fisher. Для сравнения двух зависимых групп использовались парный тест Wilcoxon, для сравнения более двух зависимых групп — тест Friedman. Для сравнения двух независимых групп использовался тест U Mann–Whitney.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уже на начальном этапе голимумаб показал свою высокую эффективность в виде выраженного достоверного снижения большинства показателей активности ЮИА, таких как индекс СНАQ, врачебная оценка активности ЮИА, оценка общего состояния здоровья ребенка, оценка боли, число суставов с ограниченным объемом движений, СОЭ, а также индексов JADAS-ESR и JADAS-CRP (два варианта JADAS, включающие в качестве критериев активности СОЭ и СРБ, соответственно). Отмечено выраженное снижение числа активных суставов, однако различия имеют лишь тенденцию к достоверности, что, вероятно, связано с малой численностью выборки, при этом у 7 пациентов из 10 к 24-й неделе не было активных суставов. Интересно, что на фоне 24-недельного курса терапии не получено достовер-

ных различий в динамике гемоглобина, числа лейкоцитов, тромбоцитов и уровнях СРБ (табл. 2).

Доли пациентов с ответом по критериям ACR Pedi 20, 30, 50, 70 и 100 представлены на рисунке 2.

Из 9 пациентов, оставшихся в исследовании, 8 к моменту рандомизации достигли ACR 30. Один пациент, для которого терапия голимумабом была признана неэффективной, был исключен из исследования на 29-й неделе. После рандомизации из 4 пациентов, получавших плацебо, у 3 введение голимумаба было возобновлено на 28-й (2 пациента) и 36-й неделях исследования, в связи с обострением заболевания, при этом обострение во всех 3 случаях было эффективно купировано возвратом к терапии голимумабом. Один из пациентов получал плацебо в течение 14 месяцев без обострений по основному заболеванию.

К моменту последнего визита было также зафиксировано дальнейшее улучшение параметров активности ЮИА у всех 8 пациентов оставшихся в исследовании. Все пациенты достигли как минимум 50%-го улучшения согласно критериям ACR Pedi, а также увеличилась доля детей с более высоким ответом по критериям ACR Pedi (рис. 2).

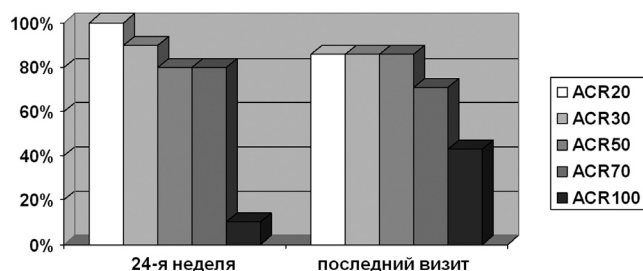


Рис. 2. Улучшение согласно критериям ACR Pedi на протяжении исследования (исключены пациенты, получавшие плацебо)

Таблица 3

Изменения параметров активности ЮИА в течение исследования: (0-я неделя–последний визит)*, n = 8

Параметры	0-я неделя	24-я неделя	Последний визит	p
CHAQ	0,9 (0,8; 1,3)	0,3 (0,1; 0,4)	0,1 (0,0; 0,2)	<0,002
Общее состояние здоровья (оценка врача) по ВАШ	66,5 (47,0; 81,0)	5,0 (2,5; 11,0)	0,5 (0,0; 9,5)	<0,0009
Общее состояние здоровья (оценка родителей) по ВАШ	60,0 (45,5; 70,5)	10,5 (3,5; 20,0)	0,0 (0,0; 3,0)	<0,0004
Оценка боли по ВАШ	39,0 (26,0; 54,0)	2,5 (1,0; 14,0)	0,0 (0,0; 2,5)	<0,0005
Число активных суставов	9,0 (8,0; 16,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,5)	<0,0006
Число суставов с ограничением движения	13,0 (5,0; 29,5)	0,0 (0,0; 4,0)	0,0 (0,0; 3,5)	<0,0008
Гемоглобин	128,0 (125;132)	130,5 (127,5;132,5)	129,0 (124,5; 132,5)	<0,11
Лейкоциты	5,7 (4,9; 7,6)	6,2 (4,8; 7,2)	6,3 (4,8; 7,1)	<0,6
СОЭ	15 (9,5; 21,0)	4,0 (4,0; 5,0)	3,5 (2,5; 4,5)	<0,002
СРБ	39,0 (2,4; 102,0)	52,1 (0,8; 102,0)	52,7 (0,7; 102,0)	<0,6
Тромбоциты	237,0 (211,0; 337,0)	260,5 (227,5; 318,5)	273,0 (219,5; 302,5)	<0,8
JADAS-ESR	21,1 (19,0; 31,0)	1,6 (0,7; 3,1)	0,1 (0,0; 2,9)	<0,0009
JADAS-CRP	21,1 (19,0; 31,0)	1,6 (0,7; 3,1)	0,1 (0,0; 2,9)	<0,0009

* – пациенты № 4 и 5, отзывавшие информированные согласия на 16-й и 40-й неделях, были исключены из анализа

При оценке эффективности все тенденции, отмеченные на 24-й неделе, сохранились, при этом снижение числа активных суставов признано достоверным ($p < 0,0006$). Показатели гемограммы (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты) на протяжении всего исследования значимо не менялись. За время наблюдения серьезных нежелательных явлений не выявлено, частота инфекционных заболеваний существенно не отличалась от средне-популяционных (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования показана высокая эффективность и приемлемая безопасность голимумаба у детей с полиартикулярными вариантами ЮИА. Требуется дальнейшие клинические исследования для более полной оценки эффективности и безопасности Голимумаба и утверждения его в качестве препарата, рекомендованного для лечения различных вариантов ювенильного идиопатического артрита.

Работа выполнена с использованием данных, полученных в ходе клинических испытаний по протоколу CNT0148-ЛИА3001 в рамках договора СПбГМУ с «PAREXEL International» и «Centocor».

ЛИТЕРАТУРА

- Alonso A., González C.M., Ballina J., García Vivar M.L., Gómez-Reino J.J., Marenco J.L., Fernández-Nebro A., Ordás C., Cea-Calvo L., Arteaga M.J., Sanmartí R. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Results of the GO-MORE study in Spain. *Reumatol Clin*. 2014 July 9 Available from: [http://www.reumatologiainica.org/en/linkresolver/eficacia-seguridad-golimumab-anadido-farmacos/S1699-258X\(14\)00122-3/](http://www.reumatologiainica.org/en/linkresolver/eficacia-seguridad-golimumab-anadido-farmacos/S1699-258X(14)00122-3/).
- Chovel-Sella A., Karplus R., Sella T., Amital H. Clinical efficacy and adverse effects of golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2012 Jun; 14 (6): 390–4.
- Cordero-Coma M., Calvo-Río V., Adán A., Blanco R., Álvarez-Castro C., Mesquida M., Calleja S., González-Gay M.A., Ruíz de Morales J.G. Golimumab as rescue therapy for refractory immune-mediated uveitis: a three-center experience. *Mediators Inflamm*. 2014; [cited 2014 May 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058145/>.
- Lippert E., Müller M., Ott C. Golimumab in unresponsive ulcerative colitis. *Biologics*. 2014 May 27; 8: 207–10.
- Mandell B.F., Sobell J.M. The Role of TNF Inhibitors in Psoriatic Disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2014 Jun 15; 33 (4s): 64–8.
- Mazumdar S., Greenwald D. Golimumab. *MAbs*. 2009 Sep-Oct; 1 (5): 422–31.
- Miserocchi E., Modorati G., Pontikaki I., Meroni P.L., Gerloni V. [4] Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Apr; 22 (2): 90–5.
- Oldfield V., Plosker G.L. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *BioDrugs*. 2009; 23 (2): 125–35.
- Rodgers M., Epstein D., Bojke L., Yang H., Craig D., Fonseca T., Myers L., Bruce I., Chalmers R., Bujkiewicz S., Lai M., Cooper N., Abrams K., Spiegelhalter D., Sutton A., Sculpher M., Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Feb; 15 (10): 1–329.
- Walters H.M., Pan N., Lehman T.J., Adams A., Huang W.T., Sitaras L., Cunningham-Rundles S., Walsh T.J., Tousse S.S. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep 18. Available from: <http://link.springer.com/sci-hub.org/article/10.1007/s10067-014-2779-8/fulltext.html>.

EFFICACY OF GOLIMUMAB IN CHILDREN WITH POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Kuchinskaya E. M., Kostik M. M., Snegireva L. S., Kalashnikova O. V., Dubko M. F., Masalova V. V., Likhacheva T. S.

◆ **Resume.** Golimumab is a human anti- monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha (TNF- α). TNF- α is one of the main proinflammatory cytokines taking part in JRA's (juvenile idiopathic arthritis) pathogenesis. To compare with currently used tumor necrosis factor inhibitors golimumab therapy has high compliance because of low pain in the site of injection and long half-life period. The efficacy of golimumab was demonstrated earlier in adults with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis. 10 children with active polyarticular JRA despite previous methotrexate treatment were enrolled in randomized study. All patients received subcutaneous golimumab 30 mg/kg every 4 weeks. At week 16 patients were randomly as-

signed to one of two treatment arms: 4 of them received placebo, others continued subcutaneous golimumab at the same dose. 3 of 4 children who received placebo later continued golimumab because of confirmed flare. Assessments were performed at week 24 and at the moment of last visit available for assessment (week 96–week 116). Dynamics of main clinical and laboratory disease activity measures were evaluated, including JA-DAS and CDAI dynamics and ACR-Pedi response criteria. During this study the majority of patients showed significant improvement of disease activity measures and their components with good ACR-Pedi response without serious adverse events and significant changes in blood count (erythrocytes, leukocytes and hemoglobin). According study results, golimumab can be evaluated as effective and quite safe therapy of polyarticular JRA.

◆ **Key words:** juvenile rheumatoid arthritis; golimumab; anti-TNF; biological therapy.

◆ Информация об авторах

Кучинская Екатерина Михайловна — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Костик Михаил Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhail.kostik@gmail.com.

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог, пед. отделение № 3. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Калашникова Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: koir7@yandex.ru.

Дубко Маргарита Федоровна — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: andrq@rambler.ru.

Масалова Вера Васильевна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Лихачева Татьяна Серафимовна — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tatianasl@list.ru.

Kuchinskaya Ekaterina Mikhaylovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kuchinskaya.link@gmail.com.

Kostik Mikhail Mikhaylovich — Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhail.kostik@gmail.com.

Snegireva Ludmila Stepanovna — MD, Department of Pediatrics N 3. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ls.snegireva@mail.ru.

Kalashnikova Olga Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: koir7@yandex.ru.

Dubko Margarita Fedorovna — MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: andrq@rambler.ru.

Masalova Vera Vasil'yevna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: masalova.vera@gmail.com.

Likhacheva Tatyana Serafimovna — MD, Research Fellow, Chair of Hospital Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tatianasl@list.ru.