

ОБЗОРЫ

Ингибитор фактора некроза опухоли α голимумаб в лечении ревматоидного артрита

Чичасова Н.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
105043, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4

Для лечения ревматических заболеваний – ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита, псориатического артрита – в 2012 г. в России зарегистрирован ингибитор фактора некроза опухоли (ФНО) α голимумаб (ГЛМ), который представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело. Его отличительными чертами являются высокая аффинность к ФНО α , а также удобство применения: препарат вводится 1 раз в месяц подкожно в виде раствора, объемом 0,5 мл. Регистрации препарата предшествовало проведение массивной программы клинических исследований. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER показали, что ГЛМ эффективен у пациентов с РА из различных подгрупп и обладает благоприятным профилем безопасности, соответствующим таковому всего класса генно-инженерных биологических препаратов. По данным этих исследований, ГЛМ оказывал позитивное влияние на функцию и качество жизни больных РА: отмечено достоверно большее снижение индекса HAQ как в ранние сроки лечения, так и на протяжении длительной открытой фазы (до 5 лет), достоверно большее уменьшение утомляемости, достоверно большее, чем в контрольной группе ($p=0,032$), улучшение физического и ментального состояния по опроснику SF-36, достоверное уменьшение времени нетрудоспособности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; голимумаб.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Ингибитор фактора некроза опухоли α голимумаб в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;(4):76–85.

The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis

Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
2, B. Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 105043

The tumor necrosis factor- α (TNF- α) golimumab (GLM), that is a fully human monoclonal anti-body, was registered in Russia in 2012 to treat rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. Its distinguishing characteristics are a high affinity for TNF- α and easiness-to-use: the drug as a 0.5-ml solution is injected subcutaneously once monthly. The registration of the medication was followed by the implementation of a massive program of clinical trials. The randomized placebo-controlled GO-FORWARD, GO-BEFORE, and GO-AFTER studies have indicated that GLM is effective in patients with RA from different subgroups and has a favorable safety profile as compared to that of the entire class of biological agents. According to the data of these studies, GLM had a positive effect on the functional status and quality of life in patients with RA: there was a significantly greater decrease in HAQ scores in both the early and long open treatment phases (to 5 years) and in fatigability than in the control group ($p=0.032$), physical and mental health improvements, as shown by the SF-36 questionnaire, and a significant reduction in disability..

Key words: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biological agents; golimumab.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. The tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):76–85.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-76-85>

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся персистированием синовиального воспаления с последующим разрушением хряща и кости, приводящим к снижению функциональной способности больных [1, 2]. В патогенезе РА участвуют иммунные эффекторные клетки и цитокины, регулирующие воспалительные процессы [3, 4]. В настоящее время в лечении РА центральное место занимают традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат (МТ), но гетерогенность популяции больных РА влияет на их эффективность и переносимость,

что определяет необходимость использования различных стратегий лечения. Классическая парадигма лечения РА включает два направления: последовательная терапия БПВП или «step-up» комбинированная терапия БПВП [5]. В соответствии с данной парадигмой БПВП можно менять или добавлять при отсутствии ответа на терапию в течение 3–6 мес. Среди недостатков этих стратегий – относительно медленное развитие эффекта БПВП (3–6 мес), наличие нежелательных явлений (НЯ), которые, хотя и не облигатно, приводят к отмене препарата, перерывам в лечении, что нередко сопровождается нарастанием активности РА и разви-

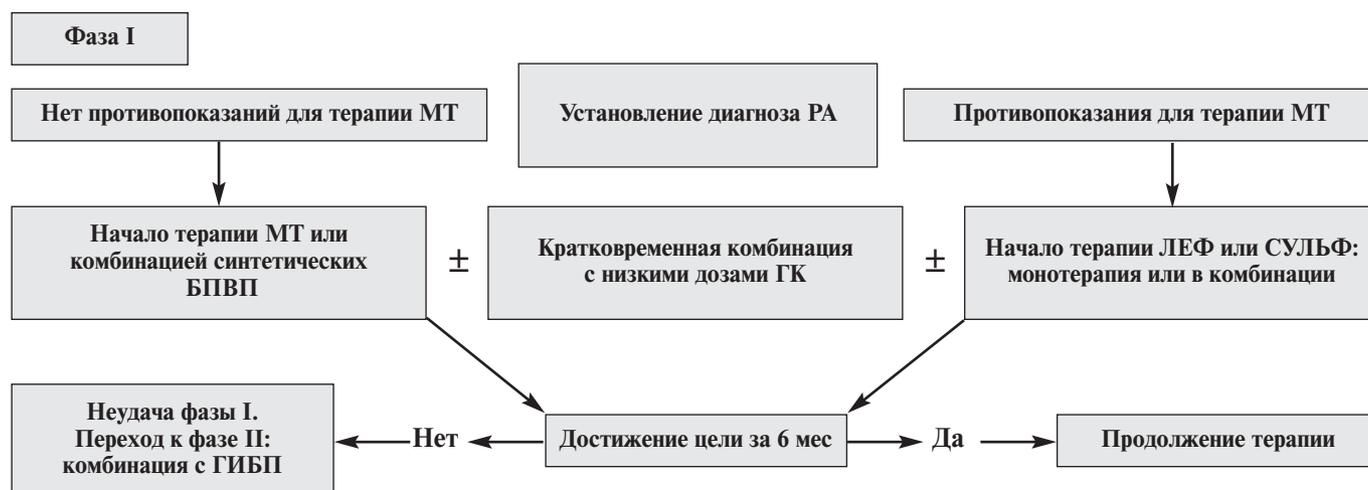


Рис. 1. Тактика лечения больного с ранней стадией РА. ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфалазин, ГК – глюкокортикоиды

тием структурных повреждений. В реальной практике частота посещений больным ревматолога определяется вариантом течения РА: устойчивостью активности болезни и скоростью прогрессирования деструкции. Общеввропейский опрос ревматологов (n=457) показал, как врачи подходят к лечению конкретного больного в повседневной практике [6]: 40% респондентов сообщили, что при ежемесячном осмотре видят пациентов преимущественно с быстрым прогрессированием болезни, только 3% респондентов наблюдают пациентов преимущественно со стабильной болезнью. Очевидно, что для больных с быстрым прогрессированием РА нужна интенсификация стратегии лечения, в том числе раннее использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Это нашло отражение в рекомендациях EULAR 2010 и 2013 г.: при наличии прогностически неблагоприятных факторов, таких как высокая активность болезни, позитивность по ревматическому фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), прогрессирование структурных повреждений, ГИБП могут быть назначены, если не достигнута низкая ак-

тивность или ремиссия РА после применения первого БПВП (рис. 1) [7, 8].

Успехи в изучении патогенеза РА в последние десятилетия определили использование у таких больных ГИБП, влияющих на сигнал-преобразующие молекулы и провоспалительные цитокины, отвечающие за воспаление и структурное повреждение [9, 10].

Голимуаб (ГЛМ) – полностью человеческое моноклональное антитело к фактору некроза опухоли (ФНО) α . Аффинность ГЛМ к растворимому ФНО, определенная *in vitro*, превышает таковую инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) в 2,4 и 7,1 раза соответственно [11]. ГЛМ связывает и нейтрализует и растворимые, и мембранно-связанные формы ФНО [12]. Известно, что ФНО является провоспалительным цитокином, определяющимся в высокой концентрации у больных РА, анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПСА). Он играет доминирующую роль в развитии различных воспалительных нарушений [13–16]. ФНО является и аутокринным стимулятором и потенциальным паракринным индуктором других провоспалительных

Таблица 1. Основные критерии включения и исключения больных в РКПИ

Критерии включения	Критерии исключения
РА по критериям ACR на протяжении ≥ 3 мес	Гиперчувствительность к белкам человеческих IgG или другим компонентам ГЛМ
Лечение ингибиторами ФНО α ранее не проводилось	Ранее проводилось лечение ингибиторами ФНО α , РТМ, натализумабом, цитотоксическими препаратами, анакинрой или иными БПВП (кроме МТ)
МТ ≥ 15 мг/нед в течение ≥ 3 мес: < 25 мг/нед в течение 4 нед непосредственно перед скринингом	ГК в/в, в/м или в/с в течение 4 нед до первого введения исследуемого препарата
Активный РА (4 ЧБС и 4 ЧПС; индекс 68/66 суставов) и ≥ 2 из следующих критериев: СРБ $\geq 1,5$ мг/дл или СОЭ 28 мм при скрининге утренняя скованность ≥ 30 мин эрозии костной ткани, выявляемые рентгенологически и/или при МРТ РФ+ или АЦЦП+	Алефасепт или эфализумаб в течение 3 мес до первого введения исследуемого препарата
Удовлетворяют критериям скрининга на туберкулез	Отсутствие тяжелых соматических заболеваний и активных инфекций

Примечание. В/в – внутривенное, в/м – внутримышечное, в/с – внутрисуставное введение; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов.

Таблица 2. Характеристика больных, включенных в исследование GO-FORWARD

Характеристика больных	ПЛ + МТ (n=133)	ГЛМ 100 мг + ПЛ (n=133)	50 мг (n=89)	ГЛМ + МТ 100 мг (n=89)	всего (n=178)
Средний возраст, годы	52	52	52	50	51
Ж. %	82,0	78,9	80,9	80,9	80,9
Средняя продолжительность РА, годы	6,5	5,9	4,5	6,7	5,3
РФ+, %	81,2	83,5	86,5	84,3	85,4
АЦЦП+, %	80,5	79,7	80,9	76,4	78,7
Среднее ЧБС	21	22	26	23	24,5
Среднее ЧПС	12	11	13	12	12,5
Активность РА (DAS28), средний балл	6,11	6,01	6,11	5,91	6,01
СРБ, мг/дл	0,8	0,9	1,0	0,9	0,95

цитокинов, включая семейство интерлейкинов [16]. ГЛМ относительно недавно, в 2012 г., был зарегистрирован в РФ для лечения взрослых больных РА, АС и ПсА, а в 2013 г. – для лечения язвенного колита. Препарат назначают подкожно по 50 мг 1 раз в месяц. В рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РКПИ) оценивалась эффективность ГЛМ в дозе 50 и 100 мг подкожно ежемесячно в комбинации с МТ или в виде монотерапии.

Настоящее сообщение посвящено возможностям ГЛМ в лечении больных РА. Эффективность и безопасность ГЛМ в лечении РА доказана в различных когортах больных.

Эффективность ГЛМ у больных, не ответивших на терапию МТ

В исследовании II фазы у 172 больных РА с сохранением активности на фоне лечения МТ в дозе 10 мг/нед в течение 3 мес сравнивали эффективность ГЛМ в комбинации с МТ в двух дозах (50 и 100 мг) и в двух режимах введения (1 раз в 2 и 4 нед) с таковой в контрольной группе, получавшей МТ + плацебо (ПЛ) [17]. Через 16 нед оценивали первичную конечную точку – частоту достижения эффекта по критериям ACR20 [18]. Суммарно в группах получавших ГЛМ+МТ, эффект был достигнут у 61,3% больных, а в группе, получав-

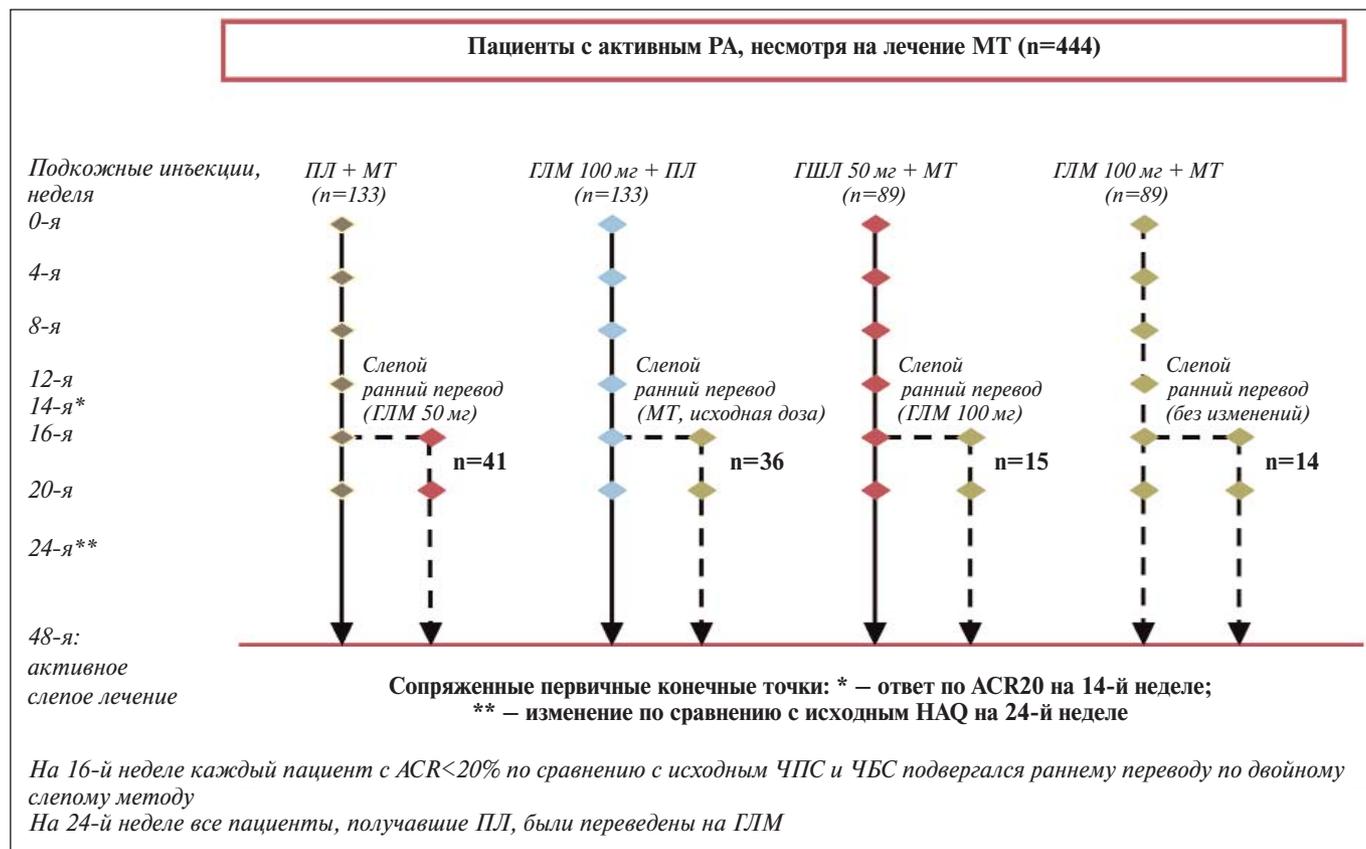


Рис. 2. Дизайн исследования GO-FORWARD [20]

ОБЗОРЫ

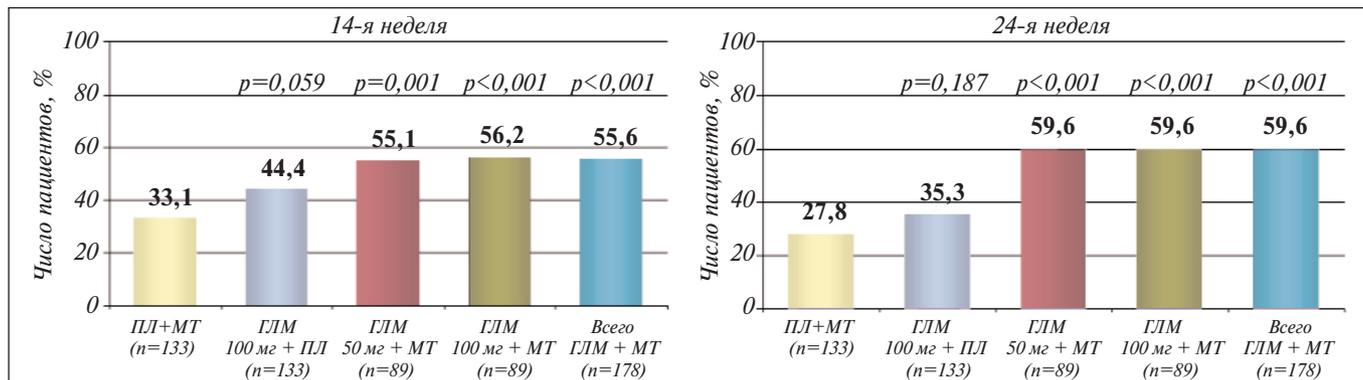


Рис. 3. Эффективность по критериям ACR20 через 14 и 24 нед в исследовании GO-FORWARD [20]

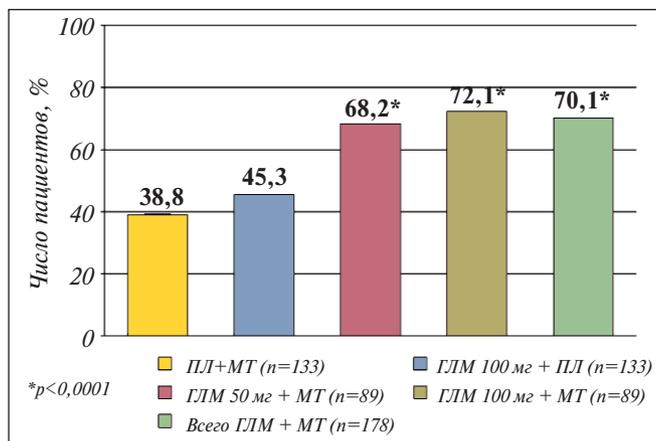


Рис. 4. Улучшение функционального состояния по HAQ $\geq 0,25$ на 24-й неделе в исследовании GO-FORWARD [45]

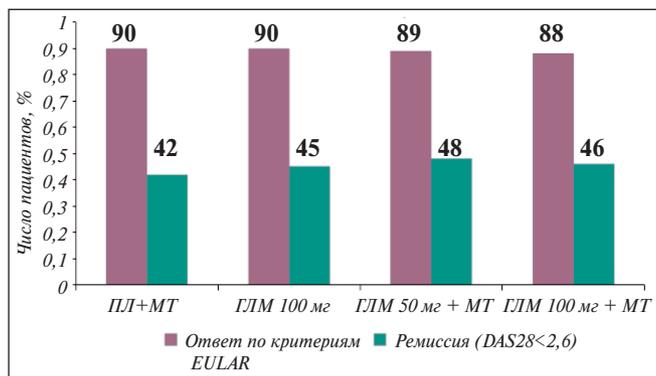


Рис. 5. Ответ по критериям EULAR и ремиссия по DAS28-СРБ через 5 лет терапии в исследовании GO-FORWARDS [21]

шей монотерапию МТ, – у 37,1% ($p=0,01$). Также и частота развития ремиссии по критериям DAS28 [19] была достоверно выше у больных, получавших ГЛМ + МТ, по сравнению с лечеными только МТ – 26,3 и 5,7% соответственно ($p=0,009$). Эти данные позволили сделать заключение о более высокой эффективности ГЛМ по сравнению с контролем и об отсутствии преимуществ более частого применения ГЛМ (1 раз в 2 нед). Далее препарат оценивали при ежемесячном подкожном введении.

У 444 больных с недостаточной эффективностью 15–25 мг/нед МТ в течение 3 мес проведено исследование GO-FORWARD [20]. Дизайн исследования представлен на

рис. 2, основные критерии включения и исключения – в табл. 1, а характеристика групп больных – в табл. 2. В других РКПИ, описанных ниже, использовались схожий дизайн исследования, критерии включения и исключения, при этом характеристика групп больных принципиально не отличалась от представленной в табл. 2, поэтому далее эти данные описываться не будут. Двойная слепая плацебоконтролируемая фаза исследования GO-FORWARD составила 52 нед, а открытая фаза продолжалась до 5 лет. Пациенты были рандомизированы в 4 группы в соотношении 3:3:2:2. Больные 1-й группы ($n=133$) получали МТ, 2-й группы – ГЛМ 100 мг + ПЛ ($n=133$), 3-й группы – ГЛМ 50 мг + МТ ($n=89$) и 4-й группы – ГЛМ 100 мг + МТ ($n=89$). Первичными конечными точками были достижение эффекта ACR20 через 14 нед и уменьшение индекса HAQ-DI через 24 нед (рис. 3, 4). По этическим соображениям при отсутствии 20% уменьшения ЧБС и ЧПС через 14 нед лечение интенсифицировали: к МТ добавляли ГЛМ 50 мг/мес (41,5% больных 1-й группы), к монотерапии ГЛМ присоединяли МТ (19,4% больных 2-й группы), в 3-й группе дозу ГЛМ увеличивали до 100 мг/мес (20%). Как показано на рис. 3, 4, по обоим первичным конечным точкам ГЛМ в комбинации с МТ был достоверно более эффективен, чем МТ. Монотерапия ГЛМ была достоверно более эффективна, чем терапия МТ, по достижению улучшения по ACR20. Наибольшая частота ответа по критериям EULAR и частота ремиссии к 24-й неделе (табл. 3) отмечены при использовании комбинации ГЛМ + МТ независимо от дозы ГЛМ. Отмечена стабильность эффекта ГЛМ при продолжении лечения в открытой фазе исследования в сроки до 5 лет (рис. 5) [21]. В открытой фазе было оценено и влияние ГЛМ на рентгенологическое прогрессирование по модифицированному методу Шарпа [22]: при использовании ГЛМ в комбинации с МТ в течение 5 лет рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 59,5% (ГЛМ 50 мг/мес + МТ) и 46,2% (ГЛМ 100 мг/мес + МТ) больных.

Переносимость ГЛМ как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ была сопоставима с таковой МТ. За первые 16 нед исследования (до интенсификации терапии) НЯ в 1–4-й группах зарегистрированы соответственно у 60,9; 63,2; 68,5 и 69,7% больных, серьезные НЯ – у 2,3; 3,8; 5,6 и 9,0%.

Эффективность ГЛМ у больных ранним РА, не получавших терапию МТ

Исследование GO-BEFORE [23] включало 637 больных ранним РА, длительность заболевания составляла 1–1,8 го-

О Б З О Р Ы

да. Как и в исследовании GO-FORWARD, больные были разделены на 4 группы, при отсутствии 20% улучшения предусматривался ранний переход (на 24-й неделе) на более интенсивную терапию. При оценке достижения эффекта по критериям ACR50 (первичная конечная точка) через 24 нед оказалось, что монотерапия МТ и ГЛМ при раннем артрите сопоставима, комбинация ГЛМ + МТ была несколько эффективнее, но без достижения достоверных различий. В эти сроки достоверно различалась частота регистрации ответа и ремиссии по критериям EULAR между комбинацией 100 мг ГЛМ + МТ и монотерапией МТ. При оценке прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп (модифицированный метод Шарпа) за 1 год лечения было показано достоверно меньшее увеличение общего счета Шарпа при использовании комбинации ГЛМ + МТ по сравнению с монотерапией МТ ($p=0,025$) [24]. Отмечено также и достоверное преимущество комбинации обеих доз ГЛМ + МТ в отношении функционального состояния больных (по индексу HAQ). Наблюдение за этой когортой больных в течение 2 лет также показало устойчивость эффекта ГЛМ. Достижение хорошего/умеренного ответа по критериям EULAR через 1 год отмечено у 72,3–76,7%, через 2 года – у 93,0–92,5% больных, получавших ГЛМ в дозе 50 или 100 мг/мес + МТ соответственно. Примерно у 40% больных в этих группах через 1 и 2 года наблюдалась ремиссия. Принципиальных различий в эффективности ГЛМ в дозе 50 или 100 мг в месяц и в этом исследовании не зарегистрировано.

Эффективность ГЛМ у больных РА, получавших терапию ингибитором ФНО

В исследовании GO-AFTER [25] участвовали больные ($n=461$), получавшие ранее хотя бы один ингибитор ФНО независимо от причин его отмены (неэффективность, непереносимость, организационные моменты). Все больные разделены на 3 равные группы: 1-я группа получала ПЛ, 2-я – ГЛМ в дозе 50 мг/мес и 3-я – ГЛМ в дозе 100 мг/мес. Ранний переход на более интенсивную терапию был предусмотрен, как и в описанных выше исследованиях, через 14 нед. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО и причины их отмены представлены в табл. 4. Наиболее частой причиной отмены предшествующего ингибитора ФНО был недостаточный эффект терапии. Хотя в клинической практике перевод с одного ингибитора ФНО на другой при недостаточном эффекте является обычной ситуацией (с учетом того, что ингибиторы ФНО были первыми ГИБП, внедренными в клиническую практику), клинических исследований, подтверждающих эту стратегию, немного. Сформировалось мнение, что переход с недостаточно эффективного ингибитора ФНО на ГИБП с другим механизмом действия имеет большую клиническую эффективность. Использование ГЛМ в данной ситуации позволило за 24 нед добиться эффекта (рис. 6) у 34–44% больных, получавших 50 или 100 мг препарата ежемесячно в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ) по сравнению с 18% больных в группе ПЛ ($p<0,0001$) и выраженного эффекта (критерий ACR50) у каждого 5-го больного по сравнению с 6% больных в группе ПЛ ($p=0,0005$). Наибольший эффект отмечен в подгруппе, получавшей ГЛМ + МТ: 47 и 26% больных достигли улучшения по критериям ACR20 и ACR50 соответственно [26]. ГЛМ был достоверно эффективнее ПЛ независимо от причины отмены предшествующего ингибитора ФНО. Резуль-

Таблица 3. Частота развития ответа по критериям EULAR и ремиссии к 24-й неделе в группах больных (исследование GO-FORWARD)

Группа больных	Частота ответа по критериям EULAR, %	Частота ремиссии, %
1-я	42,1	6,0
2-я	51,9	12,0
3-я	71,9	20,2
4-я	76,4	22,5

таты открытой фазы этого исследования (160 нед) подтвердили стабильность эффекта ГЛМ. И в этом исследовании была продемонстрирована удовлетворительная переносимость ГЛМ: частота НЯ, серьезных инфекций, локальных реакций в месте инъекции не отличалась от таковой в группе ПЛ и была низкой.

В немногочисленных РКПИ оценивали эффективность замены одного ингибитора ФНО на другой, многие данные базируются на неконтролируемых [27] или ретроспективных/проспективных исследованиях [28–31]. Исследование ReACT (открытое исследование), включившее 899 больных РА, показало эффективность АДА после неудачного лечения этанерцептом (ЭТЦ) или ИНФ: 6% больных достигли улучшения по ACR20 и 33% – по ACR50 к 12-й неделе [27]. Но в других исследованиях [29–31] показано, что эффективность АДА уменьшается, если препарат назначают после неудачного применения второго-третьего ингибитора ФНО. Кроме того, данные Британского регистра [28] свидетельствуют о том, что второй ингибитор ФНО, как правило, отменяют по той же причине, что и первый. Создалось мне-

Таблица 4. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО в исследовании GO-AFTER

Терапия	Количество больных, %
Ингибитор ФНОα	
АДА	48
ЭТЦ	48
ИНФ	47
Число предшествующих ингибиторов ФНОα	
1	100
2	25
3	9
Причина отмены	
Недостаточный эффект	58
Непереносимость	17
Другие причины	40

Примечание. Больной мог получать разные ингибиторы ФНО и иметь одновременно несколько причин отмены.

ОБЗОРЫ

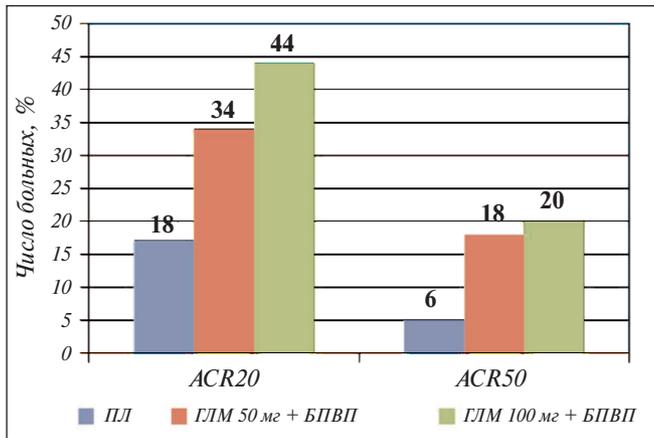


Рис. 6. Достижение эффекта по критериям ACR20 и ACR50 через 24 нед в исследовании GO-AFTER

тора ФНО была показана для препаратов с другим механизмом действия: так, для абатацепта (АБЦ) вероятность эффективности (95% ДИ) составила 2,56 (1,77–3,69), для тоцилизумаба (ТЦЗ) – 4,0 (2,47–6,48), для ритуксимаба (РТМ) – 2,85 (2,08–3,91), единственный ингибитор ФНО, который имел сопоставимую вероятность развития эффекта, – 2,32 (1,59–3,38) – это ГЛМ.

Сравнительных «head-to-head» исследований эффективности ГЛМ с другими ГИБП не проводилось. В метаанализе [33], включавшем 4 РКПИ [26, 34–36], проведено не прямое сравнение эффективности и переносимости ГЛМ и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ) при назначении их после неудачи лечения ингибиторами ФНО. Учитывался эффект ГЛМ в дозе 50 мг/мес, а ТЦЗ в дозе 8 мг/кг. Средний относительный риск (ОР) достижения ответа по критериям ACR в сравнении с ПЛ составил 4,90 (ACR20), 7,20 (ACR50) и 7,43 (ACR70; рис. 7). Парное не прямое сравнение ГИБП не

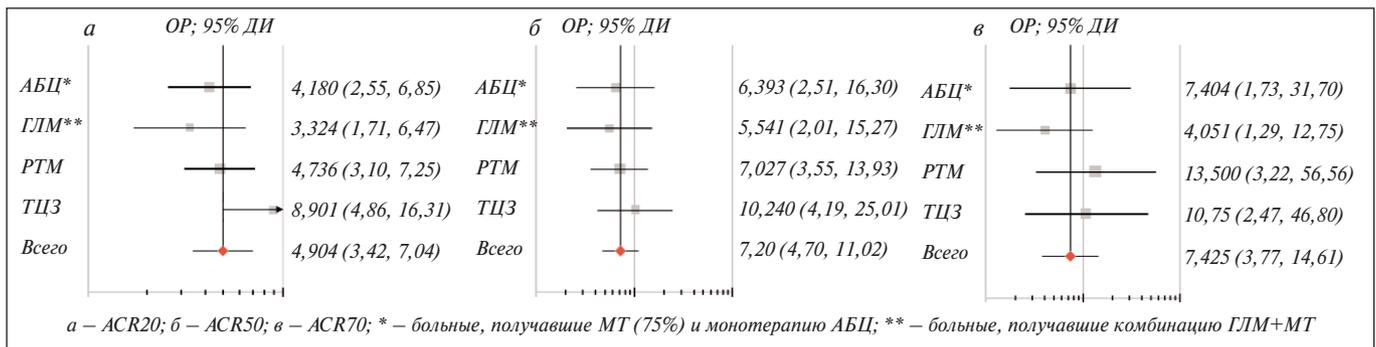


Рис. 7. Эффективность ГИБП по сравнению с контролем (БПВП или ПЛ) у больных с предшествующим неудачным лечением ингибиторами ФНОα

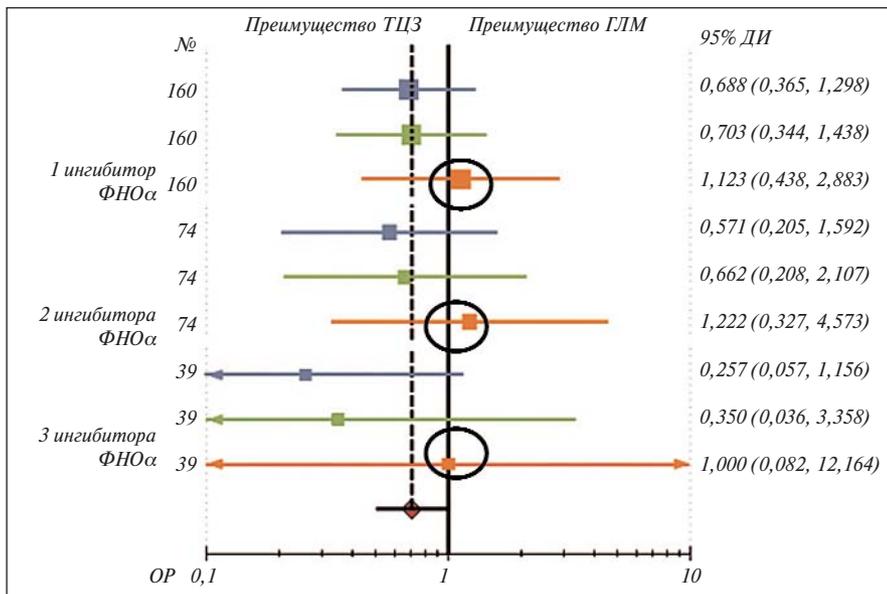


Рис. 8. Сравнение эффективности ТЦЗ и ГЛМ в зависимости от числа ранее использованных ингибиторов ФНОα

выявило различий в достижении эффекта по критериям ACR50 и ACR70. Ответ по ACR20 при назначении ГЛМ был ниже, чем при использовании АБЦ (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,92), РТМ (ОР 0,56; 95% ДИ 0,36–0,89) и ТЦЗ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,36–0,96). Однако следует учитывать, что в исследовании GO-AFTER переключение больных на более интенсивную терапию происходило на 14-й неделе, а не через 6 мес и 30% больных получали ГЛМ в виде монотерапии.

Поэтому был проведен дополнительный анализ сравнения эффективности препаратов в ранние сроки лечения. В исследовании ATTAİN результаты терапии АБЦ через 85 дней достоверно не отличались от таковых ГЛМ (больные, получавшие комбинацию ГЛМ + МТ) по возможности достижения эффекта ACR20 через 14 нед (ОР 0,78; 95% ДИ 0,54–1,13; p=0,19).

ние (хотя достоверные данные не получены), что второй ингибитор ФНО более эффективен, если первый препарат был отменен из-за непереносимости, а не из-за недостаточного эффекта [27, 29–31]. В систематическом обзоре 2010 г. [32] вероятность эффективности ГИБП после отмены ингиби-

Дополнительный анализ эффективности ГИБП в зависимости от числа использованных ранее ингибиторов ФНО оказался возможным для ТЦЗ и ГЛМ (рис. 8). Сравнение позволило установить, что по ответу по ACR20, ACR50, ACR70 препараты достоверно не различаются. Метаанализ показал

О Б З О Р Ы

отсутствие достоверного увеличения риска любых НЯ при использовании данных ГИБП при прямом сравнении с ПЛ (ОР 1,0; 95% ДИ 0,9–1,1), а также серьезных НЯ (ОР 0,9; 95% ДИ 0,6–1,2) и серьезных инфекций (ОР 1,3; 95% ДИ 0,7–2,5). При непрямом парном сравнении ГЛМ имел достоверно меньший риск развития любых НЯ, чем другие ГИБП (рис. 9).

Таким образом, РКПИ показали достоверно большую эффективность комбинации ГЛМ + БПВП по сравнению с МТ или ПЛ у больных, не ответивших на терапию МТ, не получавших МТ, и у больных, не ответивших на лечение ингибиторами ФНО. А данные метаанализа свидетельствуют о сопоставимой эффективности и лучшей переносимости ГЛМ по сравнению с АБЦ, ТЦЗ, РТМ.

Эффект ГЛМ у больных РА оценен в систематическом обзоре [37], включившем 4 основных исследования препарата [17, 20, 23, 25]. В данном обзоре оценивали эффективность дозы ГЛМ 50 мг 1 раз в 4 нед. По сравнению с монотерапией МТ комбинация ГЛМ + МТ (табл. 5) в 2,67 раза увеличивала шанс достижения 50% улучшения по АСР и в 5,12 раза – достижения ремиссии по DAS. У пациентов, получавших ГЛМ, отмечалось достоверно большее снижение балла HAQ ($p < 0,00001$) и в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения, – минимально значимое уменьшение балла HAQ (0,22). Присоединение ГЛМ к МТ не увеличивало риск развития НЯ или серьезных НЯ. А риск отмены терапии, в том числе и из-за НЯ, был примерно в 2 раза меньше, чем при монотерапии МТ. Так, не было различий в частоте НЯ между группами больных, получавших ГЛМ или ПЛ, – соответственно 73 и 69% ($p=0,44$), частоте серьезных НЯ – 5,9 и 5,6% ($p=0,85$), инфекций – 30 и 29,5% ($p=0,8$), реактивации туберкулеза – 0,2 и 0% ($p=0,5$), легочных инфекций – 7,1 и 7,3% ($p=0,9$) и рака – 0,5 и 0,6% ($p=0,8$).

Риск развития злокачественных опухолей и немеланомного рака кожи (НМРК) у больных РА, получавших ГЛМ или цертолизумаба пэгол (ЦЗП), по данным РКПИ, оценен в метаанализе [38]. Были отобраны 6 сообщений: 2 из них касались ЦЗП и 4 – ГЛМ. В анализ было включено 2710 больных РА, получивших хотя бы 1 дозу ЦЗП или ГЛМ. У больных, леченных ингибиторами ФНО, выявлено 18 случаев рака (без НМРК) и 9 случаев НМРК, в группе сравнения – 4 случая рака и 3 случая НМРК. По данным метаанализа, объединенный ОР развития малигнизаций составил 1,06 (95% ДИ 0,39–2,85), развития НМРК – 0,69 (95% ДИ 0,23–2,11) у леченных ЦЗП и ГЛМ по сравнению с БПВП. Гетерогенность популяций была недостоверной. Таким образом, использование данных ингибиторов ФНО по сравнению с БПВП не увеличивает риск развития злокачественных опухолей, включая НМРК.

Напомним, что в более раннем метаанализе 9 клинических исследований применения ИНФ или АДА [39] показано уменьшение риска малигнизации при лечении этими ингибиторами ФНО по сравнению с ПЛ. Развитие злокачественных опухолей отмечено у 29/3192 (0,9%) больных, получивших по крайней мере 1 дозу ингибитора ФНО, и у 3/1428 (0,2%) больных группы ПЛ. Таким образом, при лечении ингибиторами ФНО риск увеличился в 3 раза (ОР 3,3; 95% ДИ 1,2–9,1) [36]. Риск в основном повышался у больных, получавших препараты в более высоких дозах, чем предусмотрено инструкцией; при применении их в более низких

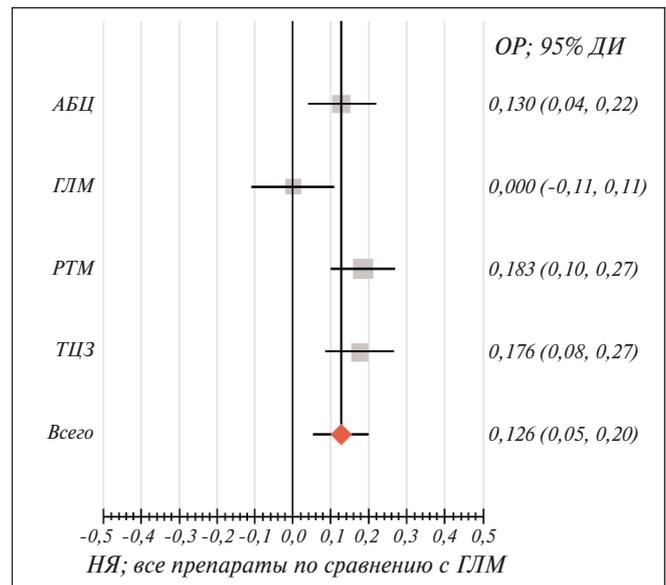


Рис. 9. Непрямое парное сравнение риска развития любых НЯ при использовании АБЦ, РТМ и ТЦЗ при сопоставлении с ГЛМ

дозах увеличения риска развития злокачественных опухолей не выявлено [40]. При этом в ряде эпидемиологических исследований зарегистрировано отсутствие риска увеличения малигнизации в целом или частоты развития солидных раков при лечении ингибиторами ФНО по сравнению с больными, не получающими эти препараты или получающими МТ [41–43].

Безусловно, оценка риска развития злокачественных опухолей должна быть дополнена длительными проспективными исследованиями и данными национальных регистров. По данным РКПИ, у пациентов с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, получавших ГЛМ, зарегистрировано больше злокачественных опухолей по сравнению с пациентами контрольной группы. Значимость этих результатов неизвестна, но при использовании любого ингибитора ФНО у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких следует соблюдать осторожность, как и у пациентов с повышенным риском злокачественных опухолей вследствие большого стажа курения.

Хотелось бы подчеркнуть позитивное влияние ГЛМ на функцию и качество жизни больных РА. В РКПИ GO-FORWARD, GO-BEFORE, GO-AFTER [20, 23, 25] у пациентов с РА отмечены достоверно большее снижение индекса HAQ как в ранние сроки лечения, так и на протяжении длительной открытой фазы (до 5 лет), достоверно большее уменьшение утомляемости [20], достоверно большее, чем в контрольной группе ($p=0,032$), улучшение физического и ментального состояния по опроснику SF-36 [44], достоверное уменьшение времени нетрудоспособности [45].

Была проведена оценка приверженности терапии ГЛМ у 1515 больных хроническими артритам (РА, АС и ПсА), получившими 2 дозы ГЛМ. Части больных ранее назначали другие ГИБП, у некоторых из них ГЛМ был первым ГИБП [46]. Число инъекций варьировало от 2 до 34 (медиана 8,0). В целом 78% больных были привержены терапии (79% при РА, 76% при ПсА и 78% при АС). Приверженность лечению ГЛМ не отличалась в группах больных, ранее получавших

О Б З О Р Ы

Таблица 5. Суммарные показатели зарегистрированной в Российской Федерации дозы ГЛМ (50 мг 1 раз в 4 нед) по сравнению ГЛМ + МТ с ПЛ + МТ (или другой БПВП в некоторых случаях)

Параметр	Показанный ОР (95% ДИ)		ОР (95% ДИ)	Число пациентов
	принятый риск МТ + ПЛ	полученный риск ГЛМ + МТ		
ACR50	149 на 1000	383 на 1000 (200–376)	2,57 (1,34–4,94)	919 (4 исследования)
DAS ремиссия	43 на 1000	220 на 1000 (73–673)	5,12 (1,67–15,66)	919 (4 исследования)
HAQ, балл	Средний 1,6	Уменьшение 0,2 (0,25–0,15)		308 (1 исследование)
НЯ	693 на 1000	728 на 1000 (644–818)	1,05 (0,93–1,18)	918 (4 исследования)
Серьезные НЯ	56 на 1000	59 на 1000 (35–100)	1,05 (0,62–1,78)	918 (4 исследования)
Всего отмен	104 на 1000	52 на 1000	0,5 (0,31–0,81)	917 (4 исследования)
Отмены из-за НЯ	50 на 1000	28 на 1000	0,56 (0,29–1,24)	599 (3 исследования)

Примечание. Полученный риск рассчитывается по отношению к данным группы сравнения. Все параметры имели высокую степень доказательности.

или не получавших другие ГИБП. Столь высокая приверженность больных терапии ГЛМ обусловлена выраженностью эффекта, значительным улучшением качества жизни, а также, по-видимому, удобством использования инъекторной иглы и возможностью самостоятельного проведения инъекций 1 раз в месяц. В исследовании GO-MORE [47] сравнивали две формы ГЛМ: для подкожного введения (50 мг 1 раз в месяц) и для внутривенного введения (2 мг/кг 1 раз в месяц). В этом исследовании больные отвечали на вопрос, каково их впечатление от самостоятельных инъекций. Через 4 мес 39% больных оценили самостоятельные инъекции весьма положительно, 53% – положительно и 8% – отрицательно. Через 6 мес 44 и 48% больных дали им весьма положительную и положительную оценку. Удовлетворенность использованием аутоинъекторной иглы была оценена у больных РА, переведенных на лечение ГЛМ после неадекватного ответа на АДА или ЭТЦ [48]. Оценка проводилась после 8 нед лечения. Перед переходом на ГЛМ введение АДА осуществлялось у 25,5% больных при помощи ручки, у 21,5% заранее заполненным шприцем; введе-

ние ЭТЦ – у 27% больных при помощи ручки, у 24% заполненным шприцем и у 2% обычным шприцем. У 170 больных РА проведено 8-недельное лечение ГЛМ, из них 80,0% были удовлетворены частотой инъекций и 75,3% – способом введения препарата. Большинство больных отметили меньшее жжение (80%), меньшие дискомфорт (62,4%), красноту (58,8%) и боль (57,6%) в месте инъекции. Предпочтение ГЛМ по сравнению с другими инъекционными ГИБП отдали 74% больных, а введению при помощи инъекторной иглы – 70,6%.

Заключение. Новый ингибитор ФНО ГЛМ является эффективным препаратом для лечения активных вариантов РА независимо от вида предшествующей терапии. Применение ГЛМ позволяет подавить активность и прогрессирование РА, улучшить функцию и качество жизни больных. Препарат отличается стабильным эффектом в течение нескольких лет и сопоставим по эффективности с другими ГИБП. Использование ГЛМ удобно для пациента, так как можно самостоятельно вводить препарат при помощи инъектора 1 раз в месяц.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5).
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:429–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2094>.
- Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19–46. [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19–46.]
- Breedveld FC, Combe B. Understanding emerging treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13 (Suppl 1):S3.
- McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;6 (Suppl 1):i89.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
- Smolen J, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).

10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
11. Shealy D, Cai A, Lacy A, et al. Characterisation of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF α . *Ann Rheum Dis*. 2007;66:151.
12. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;13:175–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14728214.13.1.175>.
13. Feldman M, Bernan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85:307–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81109-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81109-5).
14. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Sipper J. Therapy of Ankylosing spondylitis. Part II: biological therapies in the spondyloarthritides. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:178–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510026599>.
15. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 (Suppl 2):ii26–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031740>.
16. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344:907–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103223441207>.
17. Kay J, Matteson EL, Daguja B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:954–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23383>.
18. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380602>.
19. Van Gestel AM, Revoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organisation/International League against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390105>.
20. Keystone E, Genovese M, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:789–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099010>.
21. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):867–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2589>.
22. Van der Heijde D. Plain x-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996;10:435–53. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579\(96\)80043-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3579(96)80043-4).
23. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneous every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2272–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24638>.
24. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, et al. The effect of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 2011;63(5):1200–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30263>.
25. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitor (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).
26. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:v22–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes115>.
27. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1191–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem091>.
28. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis factor α agent to a second anti-tumour necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:13–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22331>.
29. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonist in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1881>.
30. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al.; BSR Biologics Register. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1000–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken127>.
31. Karisson JA, Kristensen LE, Kapetanovich MC, et al. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;47:507–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken034>.
32. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Extended report: current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
33. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1303–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200490>.
34. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluation primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
35. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
36. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:210–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050524>.
37. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;37:1096–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.091466>.
38. Blay LE, Mouterde G, Barnetteche T, et al. Short-term risk of total malignancy and non-melanoma skin cancers with certolizumab

О Б З О Р Ы

and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metanalysis of randomised controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;39:712–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110982>.

39. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275–85. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.

40. Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection?

Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):111.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2026>.

41. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of the rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2886–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22864>.

42. Askling J, Foreo CM, Drandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1421–6. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.033993>.

43. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas.

Ann Rheum Dis. 2005;64:699–703. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.030528>.

44. Genovese MC, Han C, Keystone EC, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study.

Rheumatology (Oxford). 2012;39:1185–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111195>.

45. Buchanan J, Emery P, Keystone EC, et al. Golimumab significantly reduced time lost from work for patients with rheumatoid arthritis: pooled results from three phase 3

studies. *Value in Health*. 2009;12:A69.

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)73405-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(10)73405-7).

46. Ellis L, Bolge S, Rice P. Golimumab utilization patterns and refill adherence in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Value in Health*. 2014;17:A49–50. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.294>.

47. Combe B, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1477–86. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203229. Epub 2013 Jun 5.

48. Tandon N, Bolge R, Naim A, et al. Satisfaction with and preference for Golimumab and its autoinjector among rheumatoid arthritis patients switched from adalimumab or etanercept. *Value in Health*. 2012;15:A45–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.03.255>.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.