

Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите

Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α в комбинации с метотрексатом остается основным методом лечения активного ревматоидного артрита (РА). Это направление в противоревматической терапии стремительно развивается. На повестке дня – ряд нерешенных вопросов, связанных с отбором пациентов (особенно на ранней стадии РА) для лечения антагонистами ФНО α , прогнозированием его эффективности, изучением сравнительных аспектов терапии. Появление в России самого современного ингибитора ФНО α – адалимумаба, обладающего неоспоримыми достоинствами, открывает новые перспективы в лечении РА.

USE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: TOPICAL ASPECTS

Ye.L. Luchikhina, D.E. Karateyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The use of tumor necrosis factor (TNF) α inhibitors in combination with methotrexate remains the basic method for treating active rheumatoid arthritis (RA). This line in antirheumatic therapy is rapidly developing. A number of unsolved issues associated with the selection of patients (particularly at the early stage of RA) to be treated with TNF α antagonists, the prediction of its efficiency, the study of comparative aspects of therapy are on the agenda. The Russia's emergence of the latest TNF α inhibitor adalimumab that has unquestioned merits opens new vistas for the treatment of RA.

Фактор некроза опухоли (ФНО) α является ключевым цитокином, ответственным за развитие воспаления синовиальной оболочки сустава при ревматоидном артрите (РА) [1, 2]. ФНО α , который преимущественно продуцируется активированными моноцитами и макрофагами, вызывает продукцию других провоспалительных цитокинов, стимулирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками и транспорт лейкоцитов в воспаленный сустав, повышает синтез металлопротеиназ, ингибирует синтез протеогликанов хряща, стимулирует активность остеокластов [2, 3]. Таким образом, ФНО α является медиатором развития как хронического синовита, так и деструктивного компонента ревматоидного воспаления.

Важнейшая роль этого цитокина при РА подтверждается высокой эффективностью ингибиторов (антагонисты, блокаторы), доказанной многочисленными клиническими исследованиями и клинической практикой. Используются 3 препарата этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт), различающиеся составом, деталями механизма действия, биофармакологическими свойствами [4, 5], при этом основные закономерности их применения остаются общими (табл. 1).

До последнего времени в России широко использовался только один препарат – инфликсимаб (Ремикейд), представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО α и зарегистрированный для комбинированной терапии с метотрексатом. Наш опыт лечения РА инфликсимабом подтвердил, что препарат высокоэффективен для лечения активного РА, резистентного к стандартным базисным провоспалительным препаратам (БПВП) при удовлетворительной переносимости, хотя в ряде случаев зафиксированы серьезные нежелательные явления [6, 7].

Адалимумаб (Хумира) – другой препарат из этой группы – содержит идентичные человеческим моноклональные

антитела к ФНО α [8]. В России адалимумаб зарегистрирован для лечения РА, псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита, может применяться как в комбинации с метотрексатом или другими БПВП, так и в монотерапии. В отличие от инфликсимаба, который вводится внутривенно капельно в условиях оборудованного процедурного кабинета, адалимумаб вводится в стандартной дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед и поэтому может применяться пациентом самостоятельно в амбулаторных условиях.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ), а также большой опыт практического применения во всем мире показали, что адалимумаб как минимум не уступает другим ингибиторам ФНО α по эффективности и безопасности при лечении РА [5, 9]. В РКИ ARMADA [10] было установлено, что для адалимумаба характерно быстрое развитие клинического эффекта: при назначении в стандартной дозе 40 мг в сочетании с метотрексатом 20% клинический ответ по критериям American College of Rheumatology (ACR) через 1 нед был достигнут у 25,4% больных. К 24-й неделе исследования 20% клинический ответ наблюдался у 67,2% пациентов, 50% – у 55,2%, 70% – у 26,9% больных, что существенно превышало результаты при лечении метотрексатом в сочетании с плацебо.

Было проведено крупнейшее по числу включенных пациентов открытое исследование адалимумаба – ReAct [11]. В это многоцентровое (448 исследовательских центров в 12 странах) исследование вошло 6610 больных активным РА, у которых предшествующая терапия БПВП или другими ингибиторами ФНО α была неэффективна. Адалимумаб назначали в сочетании с различными БПВП (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, аминохинолиновые препараты и др.), а также с их комбинациями. Была продемонстрирована хорошая сочетаемость адалимумаба с разными БПВП, при этом к 12-й неделе лечения у 83% больных был получен удовлетво-

Таблица 1. Общие закономерности применения ингибиторов ФНО α при РА

Клиническая эффективность	Безопасность применения и предосторожности
<p>Являются средствами первого ряда среди биологических препаратов</p> <p>Наиболее эффективны в комбинации с метотрексатом и другим БПВП, при монотерапии не превосходят по эффективности метотрексат</p> <p>Могут быть эффективны у больных, не получавших ранее метотрексат, при раннем РА</p> <p>Эффективность лечения оценивается, как правило, в течение 12 нед</p> <p>Достоверно тормозят развитие эрозивного процесса, в том числе и у больных со слабым клиническим эффектом</p> <p>Нет строгих доказательств того, что какой-либо блокатор ФНО α эффективнее других препаратов этой группы и должен использоваться первым</p> <p>При первичной или вторичной неэффективности, непереносимости одного ингибитора ФНО α лечение другим препаратом этой группы может дать хороший результат</p> <p>Применение блокаторов ФНО α является экономически эффективным</p>	<p>Наиболее эффективны в комбинации с метотрексатом и другими БПВП, в монотерапии не превосходят по эффективности метотрексат</p> <p>Имеется повышенный риск развития или активации туберкулеза, который может давать атипичную клиническую картину. Каждому пациенту до назначения блокатора ФНО α необходимо проведение скринингового обследования, включающего сбор анамнеза, физикальное исследование, рентгенографию органов грудной клетки и туберкулиновую пробу</p> <p>Умеренно повышен риск развития серьезных бактериальных инфекций, наиболее частыми локализациями являются кожа, мягкие ткани и суставы; частота оппортунистических инфекций невелика</p> <p>Блокаторы ФНО α не должны назначаться пациентам, инфицированным вирусом гепатита В</p> <p>Имеется небольшое повышение риска развития некоторых злокачественных новообразований на фоне терапии блокаторами ФНО α</p> <p>Необходима особая осторожность при назначении блокаторов ФНО α больным с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, хотя нет определенных данных о повышении частоты ее прогрессирования или связанной с ней летальности</p>

рительный, а у 33% – хороший ответ на лечение по критериям Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR).

Продолжительное наблюдение за пациентами в открытой фазе исследований [12] показало, что первоначально достигнутый клинический эффект может сохраняться на фоне поддерживающей терапии адалимумабом на протяжении 7 лет (рекордный по длительности период наблюдения в контролируемом исследовании по ингибиторам ФНО α).

Особое внимание в настоящее время привлекает проблема раннего РА, поскольку именно в раннем периоде болезни возможно достижение оптимальных результатов терапии [13]. Способность антагонистов ФНО α тормозить развитие эрозивного процесса в сочетании с высокой частотой клинической ремиссии делает их перспективным классом лекарственных средств для лечения активного раннего РА [14].

Показательными являются данные большого РКИ PREMIER [15], которое включало 799 больных активным ранним РА со средней продолжительностью болезни 9,1 мес, не получавших ранее терапии метотрексатом. Пациентам рандомизированно назначали метотрексат, адалимумаб или их комбинацию, длительность лечения – 2 года. Лучшими оказались результаты комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом: 50% улучшение по критериям ACR было достигнуто у 62% пациентов, а у 49% больных отмечалось состояние клинической ремиссии в соответствии с рекомендациями EULAR (индекс DAS 28 < 2,6 балла). В группах, получавших монотерапию адалимумабом или метотрексатом, ответ на лечение был примерно одинаковым (41 и 46%) и достоверно ниже, чем в группе комбинированной терапии, ремиссия достигалась примерно вдвое реже.

Оценка прогрессирования рентгенологических изменений за 2 года наблюдения показала, что оно было минимальным в группе комбинированной терапии, а в группе монотерапии адалимумабом было достоверно менее выраженным, чем в группе монотерапии метотрексатом. При оценке по методу Sharp (максимальное значение – 398 баллов) в группе комбинированной терапии среднее прогрессирование составило +1,3 балла через 52 нед и +1,9 балла через 104 нед, что означает практически полное торможение развития эрозивного процесса у большинства больных.

Эффект ингибирования структурных повреждений у больных РА с помощью адалимумаба был описан ранее в 54-недельном исследовании [16]. Выраженное замедление прогрессирования рентгенологических изменений наблюдалось в течение 5 лет [17]. В исследовании PREMIER было показано, что торможение эрозивного процесса при раннем РА под воздействием адалимумаба происходило независимо от клинического ответа [18].

В последнем анализе результатов наблюдения больных по протоколу PREMIER [19] также продемонстрировано торможение прогрессирования локального остеопороза в области кистей на фоне комбинированной терапии. **Отсутствие** адалимумаба в комплексе терапии оказалось **фактором риска** (!) прогрессирования ассоциированного с РА остеопороза наряду с пожилым возрастом, женским полом, высоким уровнем СРБ и др.

Дополнительный анализ данных исследования PREMIER [20] показал, что комбинация адалимумаба и метотрексата обеспечивала нормальное (для США) качество жизни и устраняла негативное влияние болезни на работоспособность пациентов.

Таким образом, на большом клиническом материале в РКИ PREMIER было показано, что при раннем РА применение комбинации ингибитора ФНО α (в частности, адалимумаба) с метотрексатом в качестве первой активной схемы базисной терапии позволяет достичь следующих результатов:

- высокий процент хорошего ответа на терапию и около 50% клинических ремиссий;
- торможение развития структурных повреждений, в том числе развития дегенерации суставного хряща, эрозивного процесса и локального остеопороза;
- нормализация качества жизни и восстановление трудоспособности.

Опыт применения блокаторов ФНО α при раннем РА суммирован в клинических рекомендациях международных ревматологических сообществ. Так, в консенсусе EULAR [5] отмечается возможность их назначения «метотрексатнаивным» (т.е. не получавшим его ранее) пациентам. Согласно рекомендациям ACR 2008 г. [21] ингибиторы ФНО α могут использоваться при высокой активности заболевания у

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 2. Сравнительные данные двух зарегистрированных в России ингибиторах ФНО α с использованием NNT-анализа (число больных, которых надо пролечить препаратом, чтобы получить тот или иной уровень ответа на лечение)

Метаанализ	Препарат	Ответ на лечение по критериям ACR		
		ACR 20	ACR 50	ACR 70
Y-F. Chen и соавт. [24]	Адалимумаб	3,6	4,2	7,7
	Инфликсимаб	3,2	5	11,1
G. Gartehner и соавт. [25]	Адалимумаб	3	4	8
	Инфликсимаб	2,9	4,2	Нет данных
A. Alonso-Ruiz и соавт.[9]*	Адалимумаб	5	5	7
	Инфликсимаб	5	6	9

Примечание. * NNT-анализ для рекомендованных доз препаратов.

Таблица 3. Результаты наблюдения за больными (в %), получавшими различные ингибиторы ФНО α (регистр DREAM)

Показатель	Адалимумаб (n=267)	Этанерсепт (n=289)	Инфликсимаб (n=151)
Ответ на терапию (EULAR) к 6-му месяцу лечения	78	75	57*
Ответ на терапию (EULAR) к 12-му месяцу лечения	78	80	61*
Отмена препарата	22	21	31*
Необходимость повышения дозы препарата	7,1	4,8	31,1*
Снижение дозы БПВП	29*	23	17
Снижение дозы глюкокортикоидов	17	16	9
Необходимость в внутрисуставном или внутримышечном введении глюкокортикоидов	12	18	19

Примечание. * p<0,05 по сравнению с другими группами.

больных с ранним РА (длительность болезни до 6 мес) в качестве препаратов первого ряда.

Учитывая большое практическое значение терапии ингибиторами ФНО α при РА, закономерно возникает вопрос об их сравнительной эффективности при первичном назначении. Поскольку РКИ, напрямую сравнивающих разные блокаторы ФНО α, не проводились, достоверных данных о том, что какой-либо из препаратов эффективнее другого и, соответственно, должен использоваться первым, не существует [5].

Подходы к решению этой проблемы могут основываться на результатах метаанализов, приводимых в литературе, и обобщении клинического опыта с помощью регистров. Авторы метаанализов в первую очередь сталкивались с большими различиями в когортах пациентов, участвовавших в исследованиях ингибиторов ФНО α, что затрудняло сопоставление результатов. В целом данные метаанализов позволяют сделать вывод о примерно одинаковой эффективности инфликсимаба, адалимумаба и этанерсепта при их первичном назначении в отношении достижения ответа на лечение ACR 20 и ACR 50 [22, 23]. Некоторые авторы метаанализов использовали популярную методику определения числа больных, которых надо пролечить тем или иным препаратом, чтобы получить эффект у одного дополнительного больного (number needed to treat — NNT). Сравнительные данные, характеризующие два зарегистрированных в России ингибитора ФНО α, с использованием NNT-анализа [9, 24, 25] приведены в табл. 2. Как видно из этой таблицы, что-

бы получить невысокий, но значимый клинический ответ на лечение адалимумабом и инфликсимабом, требуется пролечить в среднем 3 больных. В то же время, чтобы добиться более высокого уровня ответа (50 или 70% улучшение), при использовании адалимумаба требуется меньшее число пациентов. Третий блокатор ФНО α, этанерсепт, пока не зарегистрированный в России, также обладает хорошими характеристиками по данным NNT-анализа.

По мере накопления опыта практического применения ингибиторов ФНО α возрастает роль когортных исследований на основе регистров пациентов. В публикациях, основанных на материалах Германского регистра RABBIT [26] и Голландского регистра DREAM [27], подчеркивается хорошо известный факт: результаты РКИ следует воспринимать критично и они обязательно должны дополняться длительными клиническими наблюдениями.

Поэтому важными для практики представляются результаты наблюдения за большой когортой пациентов, получавших ингибиторы ФНО α [28], представленные в Голландском регистре по мониторингу РА (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring — DREAM). С февраля 2003 по август 2007 г. в регистр DREAM было включено 916 больных РА, 707 из которых наблюдались не менее 1 года. Критерии включения соответствовали принятым в Нидерландах показаниям к назначению антагонистов ФНО α: наличие как минимум умеренной активности РА (индекс DAS 28≥3,2 балла) при неэффективности как минимум 2 БПВП, вклю-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

чая метотрексат в дозе 25 мг в неделю. 267 (38%) больных получали адалимумаб, 289 (41%) – этанерсепт и 151 (21%) – инфликсимаб. Больные в подгруппах были сопоставимы по основным параметрам, в том числе у всех была в среднем высокая активность болезни (DAS 28 5,2–5,5 балла).

В табл. 3 представлены основные результаты наблюдения за больными, получавшими различные ингибиторы ФНО α. Ответ на лечение по критериям EULAR был равным для адалимумаба и этанерсепта (75–80%) и превышал ответ на терапию инфликсимабом. Возможность снижения дозы БПВП появлялась чаще на фоне терапии адалимумабом, чем инфликсимабом.

Динамику активности болезни оценивали с помощью индекса DAS 28 (рис. 1), при этом активность РА быстрее снижалась на фоне лечения адалимумабом и этанерсептом. Функциональное состояние больных исследовали с помощью опросника HAQ [29], при этом индекс HAQ, отражающий затруднения, испытываемые больным в повседневной жизни, наиболее быстро снижался на фоне терапии адалимумабом (рис. 2).

Таким образом, данные регистра демонстрируют определенные преимущества адалимумаба перед другими блокаторами ФНО α в повседневной врачебной практике. Конечно, следует иметь в виду естественные ограничения такого рода когортных исследований, результаты которых могут иметь специфику в каждой отдельной стране (связанную, например, с различиями в клинических рекомендациях и, соответственно, в критериях включения). Тем не менее, можно считать, что данные регистра DREAM отражают основные тенденции в лечении ингибиторами ФНО α.

Отдельную и давно известную проблему при назначении ингибиторов ФНО α представляет выработка антител к препаратам, которые могут как снижать эффективность терапии, так и способствовать развитию инфузионных/постинъекционных реакций. Чаще всего антитела образуются к инфликсимабу, содержащему как человеческий, так и мышинный белок, – так называемые антихимерные антитела (human antichimaeric antibodies – НАСА); частота появления НАСА при РА составляет от 7 до 53% в зависимости от дозы препарата [30], а при болезни Крона – 61% [31]. При лечении этанерсептом НАСА также могут определяться, но значительно реже (5%). Назначение инфликсимаба в комбинации с метотрексатом снижает вероятность образования антител к нему, но значительные количества НАСА все равно образу-

ются. Недавно с помощью радиоизотопного метода было показано, что важным механизмом потери чувствительности пациента к инфликсимабу является образование иммунных комплексов инфликсимаб-антиинфликсимаб, которые авторы [32] обнаружили у больных, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и метотрексатом. При лечении адалимумабом могут образовываться антитела к человеческому иммуноглобулину (human anti-human antibodies – НАНА), частота их выявления заметно меньше и составляет от 5 до 17% в случае монотерапии [14].

В целом иммуногенность адалимумаба и этанерсепта значительно ниже, чем инфликсимаба. Так, при применении комбинации адалимумаба с метотрексатом частота воз-

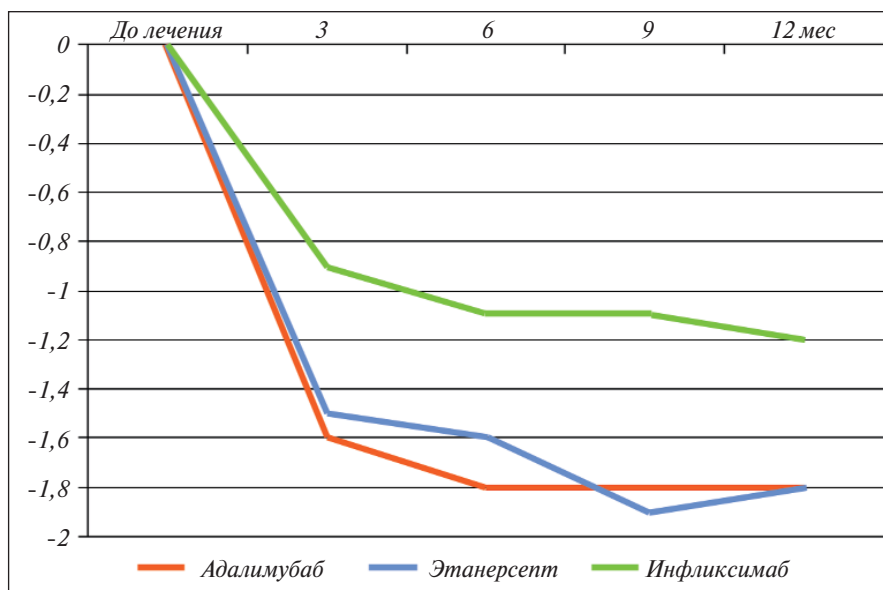


Рис. 1. Снижение индекса активности DAS 28 на фоне терапии ингибиторами ФНО α (по данным исследования DREAM)

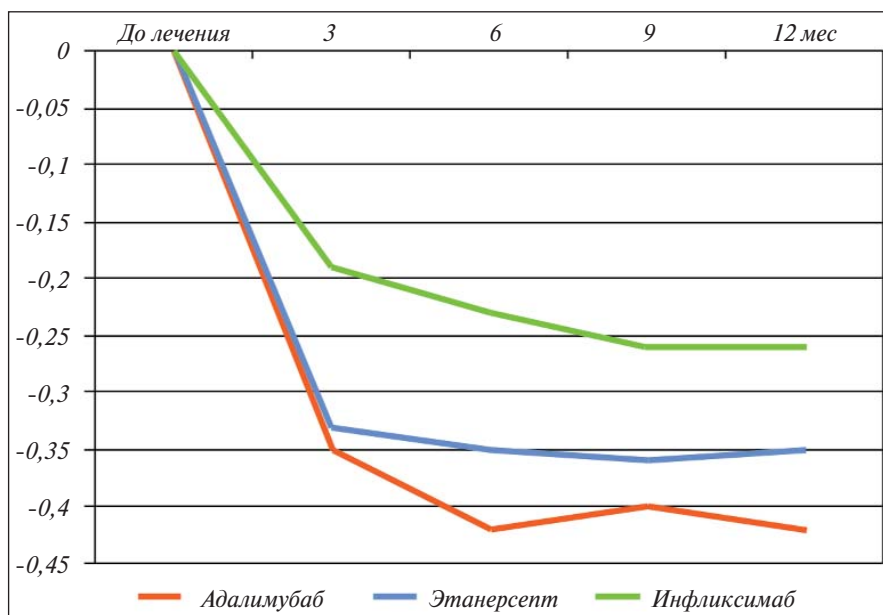


Рис. 2. Снижение функционального индекса HAQ на фоне терапии ингибиторами ФНО α (по данным исследования DREAM)

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 4. Схемы переключения больных (в %) с одного ингибитора ФНО α на другой, применявшиеся в Великобритании и Дании (по данным национальных регистров биологических препаратов)

Первый препарат	Регистр	Второй препарат		
		этанерсепт	инфликсимаб	адалimumаб
Этанерсепт	BSRBR	—	37,9	62,1
	DANBIO	—	33	67
Инфликсимаб	BSRBR	69,9	—	30,1
	DANBIO	44	—	56
Адалimumаб	BSRBR	82,6	17,4	—
	DANBIO	82	18	—

никновения НАНА не превышает 1% [33], в то время как на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом частота обнаружения НАСА и связанных с ними иммунных комплексов достигает 43% [32].

Существенным для образования антихимерных антител (НАСА) являются перерывы в лечении, в результате чего частота выявления НАСА повышается в 2-3 раза. Для возникновения НАНА перерывы в лечении не столь важны. Более того, наличие НАСА, образовавшихся при лечении инфликсимабом, при переходе на адалimumаб не влияет на эффективность последнего [34]. Другими словами, адалimumаб без особого риска может применяться у больных с иммунологически обусловленной непереносимостью или неэффективностью инфликсимаба.

Примерно 30% больных РА, начинающих терапию каким-либо ингибитором ФНО α , вынуждены прерывать лечение по причине его недостаточной эффективности или непереносимости. Так, по данным регистра DREAM [28], лечение разными препаратами было прервано у 21–31% больных, при этом причиной отмены антагониста ФНО α были: побочные эффекты (48% случаев), неэффективность (33%) и другие причины (19%).

У большинства больных, которым назначают ингибиторы ФНО α , из-за неэффективности предшествовавшей базисной терапии, как правило, встает вопрос о назначении другого биологического препарата. При этом возникают две возможности: 1) переключить больного на другой антагонист ФНО α ; 2) назначить биологический препарат с другим механизмом действия (ритуксимаб, абатасепт и т.д.).

В настоящее время основным методом преодоления неэффективности ингибиторов ФНО α признается переключение («switching») на другой антагонист ФНО α , хотя существуют исследования, доказывающие преимущества перехода на другой препарат, например, ритуксимаб [35]. Для ревматологов Западной Европы переключение пациентов на другой ингибитор ФНО α — обычная практика. Так, у 42–67% больных, вошедших в регистр DREAM [28], первый антагонист ФНО α был заменен на другой препарат этой группы, а у 1/4 пациентов была проведена смена синтетического БПВП, ритуксимаб или другие биологические препараты им не назначали. В Испанском регистре BIOBADASER [36] зафиксирован перевод на другой ингибитор ФНО α у 488 пациентов с разными ревматическими заболеваниями (из них 385 с РА). Как правило, больных переводили с инфликсимаба на другой препарат, в боль-

шинстве случаев успешно, хотя ответ на лечение вторым антагонистом ФНО α часто был неполным.

По данным Британского регистра больных, получающих лечение биологическими препаратами (BSRBR — British Society for Rheumatology Biologics Register) [37], из 6739 больных РА, леченных ингибиторами ФНО α , в течение в среднем 15 мес наблюдения перевод на другой препарат зафиксирован у 856 (12,7%): у 503 пациентов из-за неэффективности первого препарата и у 353 из-за его непереносимости. Преимущественно заменяли инфликсимаб на адалimumаб или этанерсепт (559 больных), хотя наблюдалась и обратная картина: у 80 больных инфликсимаб был заменен на этанерсепт и у 15 — на адалimumаб. При этом 73% больных, которым был назначен второй ингибитор ФНО α , успешно продолжали лечение на протяжении всего периода наблюдения.

По данным Датского регистра DANBIO (Danish database for biological treatments) [38], переключение с одного антагониста ФНО α на другой отмечено у 235 (23%) из 1021 больного РА. Закономерности перевода больных с одного на другой препарат в целом были близкими к таковым в Британском регистре [37]: несмотря на некоторые различия (табл. 4), чаще всего вторым препаратом были адалimumаб (в Дании) и этанерсепт (в Великобритании) и реже (в обеих странах) — инфликсимаб. Такое переключение, впрочем, было эффективно для большинства пациентов при всех вариантах.

По данным Датского регистра DANBIO (Danish database for biological treatments) [38], переключение с одного антагониста ФНО α на другой отмечено у 235 (23%) из 1021 больного РА. Закономерности перевода больных с одного на другой препарат в целом были близкими к таковым в Британском регистре [37]: несмотря на некоторые различия (табл. 4), чаще всего вторым препаратом были адалimumаб (в Дании) и этанерсепт (в Великобритании) и реже (в обеих странах) — инфликсимаб. Такое переключение, впрочем, было эффективно для большинства пациентов при всех вариантах.

В более поздней публикации, основанной на данных Британского регистра [39], отмечается, что у пациентов с неэффективностью первого ингибитора ФНО α замена препарата играет позитивную роль. У 36–46% «переключившихся» больных отмечалось значимое улучшение функциональной способности (по индексу HAQ), что позволило авторам сделать вывод об эффективности этого метода для преодоления лекарственной резистентности.

Конечно, в вопросе об оптимальной тактике ведения больных с недостаточным ответом на антагонисты ФНО α еще много неясного. Серьезная дискуссия развернулась в Великобритании вокруг проблемы назначения биологических препаратов при безуспешном применении одного из ингибиторов ФНО α . National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) — авторитетная независимая организация с государственным финансированием, занимающаяся разработкой руководств в разных областях медицины, — исходя преимущественно из экономических соображений, опубликовала предварительный документ [40], основанный на мета-анализе имеющихся исследований, в котором не рекомендует назначение второго ингибитора ФНО α (адалimumаб, инфликсимаб или этанерсепт) больному РА с неэффективным предшествующим лечением каким-либо препаратом из данной группы. Это вызвало резкую негативную реакцию многих специалистов, в том числе врачебных общественных организаций, таких как British Society for Rheumatology (BSR) [41] и Arthritis and Musculoskeletal Alliance (ARMA) [42]. Ревматологи Великобритании считают, что переключение на второй блокатор ФНО α является важным инструментом преодоления резистентности к биологическим препаратам и дает шанс

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

на избавление от страданий и сохранение нормального качества жизни пациентов. Хотя опубликованный вариант руководства NICE является предварительным, он удостоился целого ряда неслезных отзывов типа: «Это — рецепт на боль».

Таким образом, применение ингибиторов ФНО α в комбинации с метотрексатом остается основным методом лечения активного РА. Это направление в противоревматической терапии

стремительно развивается. На повестке дня — ряд нерешенных вопросов, связанных с отбором пациентов (особенно на ранней стадии РА) для лечения антагонистами ФНО α , прогнозированием его эффективности, изучением сравнительных аспектов терапии. Появление в России самого современного ингибитора ФНО α — адалимумаба, обладающего неоспоримыми достоинствами, открывает новые перспективы в лечении РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Feldmann M., Maini R.N. Discovery of TNF- α as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: pre-clinical and clinical studies. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 12–8.
- Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли в ревматологии. *РМЖ* 2003; 11: 390–4.
- Choy E.H., Panayi G.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907–16.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. *Врач* 2007; 1: 38–42.
- Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (suppl. III): iii2–iii22.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В. и др. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикеид) при ревматоидном артрите: предварительные результаты. *Тер арх* 2003; 5: 9–12.
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и др. Инфликсимаб в терапии ревматоидного артрита. *Науч-практик ревматол* 2007; 4: 60–5.
- Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаба) при ревматоидном артрите. *Клин фармакол терапия* 2007; 1: 71–4.
- Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 17; 9(1): 52.
- Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate. The ARMADA Trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1): 35–45.
- Burmester G., Mariette X., Montecucco C. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 732–9.
- Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term safety, efficacy and remission with adalimumab (Humira) and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis (RA) 7-year analysis. *Abstr. 9th Annual EULAR 2008 meeting, Paris, AB0343.*
- Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *РМЖ* 2002; 10(22): 1009–11.
- Ikeda K., Cox S., Emery P. Biological therapy in early arthritis — overtreatment or the way to go? *Arthritis Research Therapy* 2007; 9: 211–8.
- Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A. et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous Methotrexate Treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26–37.
- Keystone E., Kavanaugh A., Sharp J. et al. Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment With Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5): 1400–11.
- Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Inhibition of Radiographic Progression in Patients With Long-Standing Rheumatoid Arthritis Treated with Adalimumab Plus Methotrexate for 5 Years. Abstract presented at 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0168.
- Emery P., Genovese M., Van Vollenhoven R.; Palra K.; Sasso E.: Less progression of joint erosion (JE) and joint space narrowing (JSN) with adalimumab plus mtx vs. mtx monotherapy at all levels of clinical response: Subanalysis of premier. *Ann Rheum Dis*, 66/suppl 2 (169) /2007/. Abstract THU0145.
- Hoff M., Kvien T. K., Kälvsten J. et al. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: Explorative analyses from the PREMIER study. *Ann Rheum Dis* published online 18 Sep 2008; doi:10.1136/ard.2008.091264.
- Kimel M., Cifaldi M., Chen N. et al. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. *J Rheumatol* 2008; 35(2): 206–15.
- Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008; 59(6): 762–84.
- Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398–408.
- Donahue K., Gartlehner G., Jonas D. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124–34.
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2006; 10: 42.
- Gartlehner G., Hansen R.A., Thieda P. et al. Drug Class Review on Targeted Immune Modulators. Final Report 2007. <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness>
- Zink A., Strangfeld A., Schneider M. et al. Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis in an Observational Cohort Study Comparison of Patients According to Their Eligibility for Major Randomized Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11): 3399–407.
- Kievit W., Fransen J., Oerlemans A.J.M. et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1473–78.
- Kievit W., Adang E.M., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1229–34.
- Амирджанова В.Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. *Науч-практик ревматол* 2006; 2: 60–5.
- Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with lowdose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–63.
- Baert F., Noman M., Vermeire S. et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601–8.
- Van der Laken J., Voskuyl A.E., Roos J.S. et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 253–6.
- Anderson P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their immunogenicity profiles. *Semin Arthr Rheum* 2005; 34 (suppl.1): 19–22.
- Van der Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol* 2008; 27 (8): 1021–8.
- Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5): 1417–23.
- Gomez-Reino J., Carmona L. and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Research Therapy* 2006; 8: 29.
- Hyrich K., Lunt M., Watson K. et al. Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1): 13–20.
- Hjardev E., Østergaard M., Pødenphant J. et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1184–9.
- Hyrich K., Lunt M., Dixon W. et al. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology* 2008; 47: 1000–5.
- <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TNFIInhibitorsSequentialFADAmended.pdf>
- <http://www.rheumatology.org.uk/media/pressreleases/lancetarticlemay08>
- <http://www.arc.org.uk/news/pressreleases/nice/untitled.asp>