

Цертолизумаб пегол в терапии ревматоидного артрита

Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Представлен обзор литературы, посвященный новому антагонисту ФНО α – цертолизумабу пеголу (ЦЗП). Рассматривается опыт применения этого препарата в России в рамках исследования RAPID 2. Полученный к настоящему времени материал позволяет считать, что ЦЗП расширил возможности лечения РА. Он может успешно применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими базисными препаратами, эффективен при всех степенях активности болезни. Препарат отличается особенно быстрым достижением лечебного эффекта, рано проявляет антидеструктивные свойства, позволяет предсказать отдаленные результаты терапии на относительно раннем этапе назначения. Не исключено, что по сравнению с другими антагонистами ФНО α применение ЦЗП при беременности может оказаться более безопасным, поскольку он, по-видимому, не проходит через плацентарный барьер. Подчеркивается наиболее удобный для пациентов метод введения – подкожный, с большими интервалами. В таком случае наблюдаются редкие местные реакции.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цертолизумаб пегол.

Контакты: Галина Викторовна Лукина GVL@yandex.ru

Certolizumab pegol in therapy for rheumatoid arthritis

G.V. Lukina, Ya.A. Sigidin

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper reviews the literature on the new tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonist certolizumab pegol (CZP). It considers the experience in using the drug in Russia within the framework of the RAPID 2 trial. The currently obtained material suggests that CZP has extended the capacities of RA treatment. The drug may be successfully used both alone and in combination with other disease-modifying anti-rheumatic drugs and it is effective in all degrees of disease activity. The agent is noted for a particularly rapid achievement of its therapeutic effect, early exhibits antidestructive properties, and enables prediction of the long-term results of therapy at a relatively early stage of its use. It is improbable that the administration of CZP versus other TNF- α antagonists in pregnancy may be safer since it does not seem to penetrate the placental barrier. Emphasis is laid on the most convenient method for administration of the drug, namely, its subcutaneous route at large intervals. In this case there may be rare local reactions.

Key words: rheumatoid arthritis, certolizumab pegol.

Contact: Galina Viktorovna Lukina GVL@yandex.ru

В настоящее время препараты, блокирующие биологическую активность ФНО α , все шире входят в антиревматическую терапию. При ревматоидном артрите (РА) они обладают несомненными базисными свойствами, поскольку не только вызывают значительное клиническое улучшение у большинства больных, но и достоверно тормозят суставную деструкцию [1–3]. Смертность больных РА при лечении ингибиторами ФНО α снижается благодаря уменьшению причин смерти, не связанных с инфекционными заболеваниями [4], что является важным показателем их значения в терапии этого заболевания. Кроме того, эти препараты уменьшают потребность больных РА в срочной медицинской помощи и улучшают их трудоспособность [5].

В ревматологии ингибиторы ФНО α чаще всего применяются при РА, анкилозирующем спондилоартрите и псориазическом артрите, особенно при наиболее серьезных вариантах этих заболеваний, которые протекают с высокой воспалительной активностью, выраженным болевым синдромом и значительными функциональными нарушениями. В США такие препараты получают около 20% больных РА. Эти антицитокины с успехом назначались при ряде других иммуновоспалительных заболеваний и синдромов

(в том числе системных васкулитах), но пока они не стали компонентом их стандартной терапии.

Клинический опыт, основанный на применении данных препаратов у сотен тысяч пациентов с различными системными ревматическими заболеваниями, позволяет считать важнейшим общим показанием к назначению ингибиторов ФНО α наличие аутоиммунного воспаления. В то же время есть основания считать, что ФНО α участвует в развитии любого воспалительного процесса, поэтому нейтрализация данного цитокина может приводить к неспецифическому противовоспалительному эффекту [6].

Антидеструктивный потенциал у антагонистов ФНО α существенно выше, чем у традиционных базисных средств. Биологические препараты не только тормозят процессы суставной деструкции, но и способствуют репарации костных эрозий. Так, S. Finzel и соавт. [7] сопоставили результаты назначения ингибиторов ФНО α в сочетании с метотрексатом (МТ) и монотерапии МТ у 51 больного РА. Оказалось, что после 1 года соответствующей терапии глубина костных эрозий у получавших ингибиторы ФНО α достоверно уменьшилась, причем более глубокие эрозии обнаруживали особенно выраженную тенденцию к репарации. В то же вре-

мя у больных, леченных только МТ, глубина и ширина эрозий увеличились.

Среди ингибиторов ФНО α наиболее широко применяются моноклональные антитела к этому цитокину (химерное — инфликсимаб и состоящее из человеческого белка — адалимумаб) и растворимые человеческие рецепторы к ФНО α — этанерцепт. Этанерцепт и инфликсимаб были введены в практику в 1998–1999 гг., адалимумаб — в 2002 г.

Новым вариантом нейтрализации ФНО α с помощью антител явилось применение в качестве терапевтического средства не цельной молекулы гуманизированного антитела к этому цитокину, а ее Fab-фрагментов, соединенных с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Созданный таким образом препарат получил название цертолизумаб пегол (ЦЗП). Роль ПЭГ заключается в замедлении выведения ЦЗП из организма.

Как и цельные антитела к ФНО α , ЦЗП связывает и циркулирующих, и мембранно-связанных ФНО α . В опытах *in vitro* препарат тормозил высвобождение ИЛ 1 β из моноцитов сильнее, чем любой другой агент [8]. Это может обеспечивать его выраженный противовоспалительный эффект. В экспериментах на животных ЦЗП имел самую высокую постоянную концентрацию в плазме среди четырех антагонистов ФНО α . По экспериментальным данным, для этого препарата характерна также более высокая концентрация в воспаленных тканях [9], что может быть связано с отсутствием в его структуре фрагмента Fc и медленной диффузией пегилированной молекулы ЦЗП. Достоинством данного препарата является возможность подкожного введения. Длительность периода полувыведения из организма — около 2 нед. Биодоступность ЦЗП составляет 80% и заметно превышает таковую других ингибиторов ФНО α для подкожного введения — адалимумаба и этанерцепта.

На первом этапе изучения препарата была установлена его эффективность при болезни Крона [10]. После этого ряд крупных работ был посвящен исследованию ЦЗП при РА. В настоящее время это один из перспективных биологических препаратов [11].

В двойном слепом исследовании, включавшем 220 больных активным РА с неудовлетворительным результатом предшествующего назначения синтетических базисных препаратов, был показан значительный лечебный эффект ЦЗП в качестве монотерапии. Препарат в сопоставлении с плацебо назначали подкожно по 400 мг 1 раз в 4 нед в течение 24 нед. К концу исследования 20% улучшение по критериям АКР (АКР 20) было достигнуто у 43,5% леченных ЦЗП и у 9,3% получавших плацебо. Для показателя АКР 50 соответствующие результаты составили 22,7 и 3,7%, для АКР 70 — 5,5 и 0% [12].

Е. Keystone и соавт. [13] провели двойное слепое исследование ЦЗП у большой группы больных активным РА — 982 пациента (исследование RAPID 1). Препарат назначали подкожно на фоне лечения МТ по 400 мг в 0; 2-ю и 4-ю неделю, а затем по 200 или 400 мг каждые 2 нед. Контрольная группа получала только МТ и плацебо. Через 52 нед лечения ЦЗП в каждой из использованных доз вызвал достоверно более выраженное по сравнению с монотерапией МТ клиническое улучшение и торможение суставной деструкции. К 16-й неделе терапии в контрольной группе в связи с неэффективностью лечения выбыли из исследования 62,8% больных, среди получавших ЦЗП по 200 мг — 21,1%, по 400 мг — 17,4%. Показательно, что даже при столь небольшом сроке терапии

у пациентов, лечившихся ЦЗП и МТ, к концу исследования отмечалось достоверное торможение рентгенологического прогрессирования РА по сравнению с получавшими МТ и плацебо. После 24-й недели 20% улучшение по критериям АКР (АКР 20) регистрировалось в группе ЦЗП 200 мг у 58,8% больных, в группе ЦЗП 400 мг — у 60,8%, в группе плацебо — лишь у 13,6%. К 52-й неделе достоверное торможение суставной деструкции произошло только у получавших ЦЗП. Индекс Шарпа возрос у них в среднем на 0,4–0,2 единицы, а в группе плацебо — на 2,8 единицы ($p < 0,001$).

Необходимо обратить внимание на быстроту наступления лечебного эффекта. Достоверно лучший результат при назначении ЦЗП по сравнению с плацебо отмечался уже через 1 нед и продолжал оставаться таковым на всем протяжении исследования. В последующем на материале исследования RAPID 1 было показано, что развитие клинического улучшения к 12-й и даже к 6-й неделе позволяет предсказать более высокий клинический и рентгенологический результат к 52-й неделе, в том числе развитие ремиссий [13]. Общая частота инфекций в сравниваемых группах не различалась, но серьезные инфекции чаще регистрировались у леченных ЦЗП, причем у 5 из них развился туберкулез. Злокачественные опухоли были диагностированы у 12 пациентов: в группе плацебо — у 1, ЦЗП 200 мг — у 7, ЦЗП 400 мг — у 4 [14].

Еще одним крупным проектом, в котором изучали ЦЗП, стало 24-недельное двойное слепое исследование RAPID 2. Оно включало 619 взрослых больных активным РА, у которых предшествующее лечение МТ в течение 6 мес и более оказалось недостаточно эффективным (причем не менее чем за 2 мес до назначения ЦЗП доза МТ не должна была быть ниже 10 мг/нед). Обязательным условием включения в исследование было наличие не менее 6 припухших суставов, 9 болезненных суставов и СОЭ 30 мм/ч или СРБ > 5 мг/л. Все пациенты продолжали получать МТ и были разделены на три группы. Две из них получали ЦЗП по 400 мг в 0; 2-ю и 4-ю неделю, после чего одной из этих групп ЦЗП назначали через каждые 2 нед по 400 мг, а второй — по 200 мг. Третья группа вместо ЦЗП в те же сроки получала плацебо.

Пациенты, не достигшие улучшения по АКР 20 к 12-й неделе, считались не ответившими на терапию и были исключены из исследования, но имели возможность принять участие в открытой фазе исследования, в которой они, начиная с 16-й недели, получали 400 мг ЦЗП каждые 2 нед.

В результате в исследовании RAPID 2 было установлено, что ЦЗП в дозах 200 и 400 мг в сочетании с МТ (по сравнению с монотерапией МТ) быстро уменьшает клинические проявления РА, улучшает качество жизни пациентов и тормозит суставную деструкцию. К концу исследования улучшение по АКР 20 среди получавших ЦЗП констатировано одинаково часто (57,3 и 57,6%), в группе плацебо — в 7 раз реже (8,7%). Препарат достоверно тормозил рентгенологическое прогрессирование болезни: индекс Шарпа в группе плацебо возрос на 1,2, в группе ЦЗП 200 мг — на 0,2, и в группе ЦЗП 400 мг он снизился на 0,4. Лечение ЦЗП привело также к существенному улучшению физических функций пациентов. Индекс HAQ-DI при лечении этим препаратом уменьшился в каждой группе на 0,5, а при назначении МТ в сочетании с плацебо — только на 0,14.

Общее количество побочных эффектов в каждой из групп не различалось. У пациентов, получавших ЦЗП, чаще отмечались головная боль, повышение АД и серьезные побочные

Сравнительная характеристика общей и российской популяций больных в исследовании RAPID 2

Среднее значение (или частота признака)	RAPID 2 (все больные, n=619)			RAPID 2 (российская популяция, n=114)		
	Плацебо + МТ (n=127)	ЦЗП 200 мг + МТ (n=246)	ЦЗП 400 мг + МТ (n=246)	Плацебо + МТ (n=23)	ЦЗП 200 мг + МТ (n=45)	ЦЗП 400 мг + МТ (n=46)
Возраст, годы	51,5	52,2	51,9	49,0	53,1	48,8
Пол, % ж.	84,3	83,7	78,0	87,0	82,2	87,0
Длительность РА, годы	5,6	6,1	6,5	4,8	5,6	5,9
Число БПВП, использовавшихся ранее	1,5	1,4	1,5	0,9	1,0	1,1
RF+(≥14 Ед/мл), %	78,2	77,5	75,5	87,0	85,7	78,3
МТ, мг/нед	13,0	12,7	13,6	11,0	10,6	10,6

эффекты, в том числе серьезные инфекции. У 5 из этих больных развился туберкулез. В каждой из сравниваемых групп диагностировано по одной злокачественной опухоли [15].

Представляет интерес сопоставление результатов применения ЦЗП в российской популяции больных РА в исследовании RAPID 2 с результатами проекта в целом. В этом исследовании участвовало 114 пациентов из 9 центров России, которые по клинической характеристике и демографическим данным не отличались от популяции участников в целом (см. таблицу).

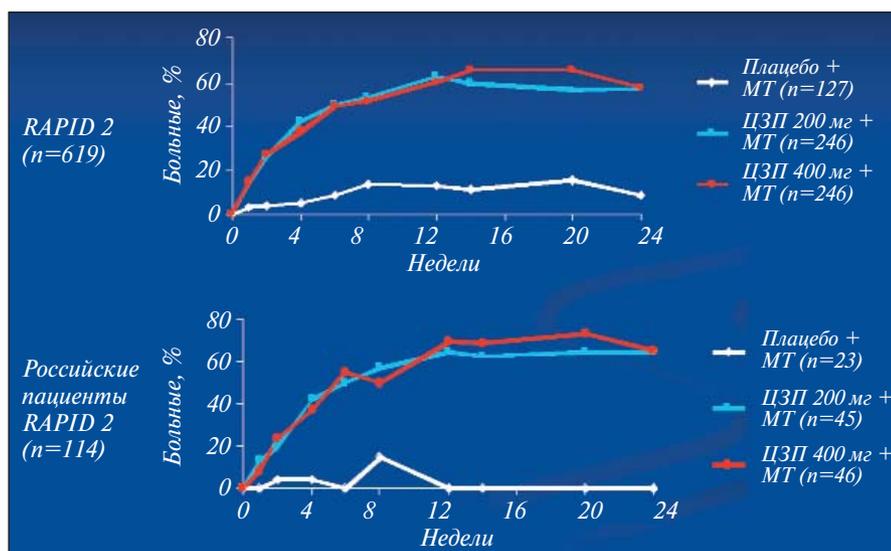
Результаты назначения двух доз ЦЗП в обеих популяциях практически полностью совпали. К 22-й неделе 20% улучшение по критериям АКР было достигнуто у 57% всех участников исследования и у 64% российских пациентов. Среди получавших МТ и плацебо положительного эффекта по существу не было (см. рисунок). Таким образом, опыт российских ревматологов подтвердил выраженное лечебное действие ЦЗП.

Материалы исследований RAPID 1 и RAPID 2 показали, что эффект ЦЗП часто проявляется очень быстро (уже через 1 нед после первого введения) и даже при отмене к 16-й неделе лечения препарат способен затормозить деструкцию суставов.

М. Weinblatt и соавт. [16] в крупном (1063 больных РА) 12-недельном исследовании установили, что ЦЗП как в виде монотерапии, так и в комбинации с традиционными базисными препаратами приводит к быстрому клиническому улучшению и увеличению физических возможностей пациентов. При этом результаты лечения ЦЗП не обнаружили достоверной зависимости от предшествующего назначения других ингибиторов ФНО α, в том числе от причин их отмены (неэффективность или непереносимость). Характер базисного препарата, с которым сочетали ЦЗП, также не имел значения. Улучшение по АКР 20 при сочетании ЦЗП с МТ было достигнуто у 52% пациентов, с лефлуномидом – у 55%, с сульфасалазином – у 57%.

В двойном слепом исследовании J. Smolen и соавт. [17] проанализирован эффект ЦЗП у больных с низкой и умеренной активностью РА, которая сохранялась, несмотря на применение традиционных базисных препаратов. Присоединение ЦЗП к этим препаратам значительно улучшило результаты лечения. Так, к 20-й и 24-й неделе терапии ремиссия по показателю DAS 28 у получавших ЦЗП была достигнута в 19,8% случаев, а у лечившихся только стандартными базисными препаратами – в 3,1%, т. е. в 6,5 раза реже. Общее количество побочных эффектов и число серьезных побочных эффектов в обеих группах было одинаковым.

Вопрос о месте ЦЗП среди других ингибиторов ФНО α пока не может считаться решенным. Прямых сравнений различных биологических препаратов в контролируемых исследованиях до последнего времени не проводилось, поэтому трудно дать объективную сравнительную характеристику их лечебного эффекта и переносимости. М. Gallego-Galisteo и соавт. [18], сопоставив результаты 10 крупных двойных слепых рандомизированных испытаний, пришли к заключению, что этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, тоцилизумаб, абатацепт, голимумаб и ЦЗП существенно не различаются по лечебному действию при РА. В данной работе анализировался большой клинический материал: 1884



Эффективность лечения по АСР 20

СИМЗИЯ® – для лечения ревматоидного артрита

Единственный пэгилированный ингибитор ФНО-α



Ускорение к цели

Быстрый и стойкий эффект^{1, 2}

- Результат, который пациенты чувствуют уже на 1-й неделе, сохраняется до 52 недель¹
 - Через 148 недель в ходе открытого расширенного исследования у 91% пациентов сохранялся ответ ACR20*
- Клинический эффект обычно достигается за первые 12 недель терапии¹
- Замедление деструкции суставов, выявленное на 24-й неделе сохраняется к 52-й и 100-й неделям^{1 *}

Удобный для пациента способ введения¹

- Шприц разработан при участии пациентов, страдающих ревматоидным артритом
- Низкая частота болевых ощущений в месте инъекции (1,5%)¹



* Данные, полученные на сроке 100 недель и 148 недель, представляют собой результаты открытого расширенного исследования 3-й фазы, являющегося продолжением исследования RAPID 1. В обоих клинических исследованиях количество пациентов, у которых при применении препарата удалось добиться ответа ACR20 и ACR50, было статистически достоверно выше, чем при применении плацебо, начиная с 1–2-й недели соответственно. Ответ сохранялся до срока 52 недели (исследование RAPID 1) и 24 недели (исследование RAPID 2)¹.

¹ CIMZIA [summary of product characteristics]. Bruxelles, Belgium: UCB Pharma, S.A.; 2009.

² Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3319-3329.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ

Показания к применению: Симзия® показана для лечения ревматоидного артрита средней и высокой активности у взрослых (в монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами); для лечения болезни Крона у взрослых со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания при неэффективности терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Состав:** На 1 мл препарата активное вещество: цертолизумаба пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. **Форма выпуска:** Раствор для подкожного введения 200 мг/мл. По 1,0 мл препарата в однодозовых шприцах. **Способ применения и дозы:** Подкожное введение. Возможно самостоятельное введение препарата пациентами после обучения технике подкожного введения препарата и под контролем медицинского персонала. Симзия® применяется в виде готового раствора 200 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл препарата). Ревматоидный артрит: Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и четвертой неделе; в дальнейшем 200 мг – один раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания рекомендуется вводить 400 мг один раз в 4 недели. Болезнь Крона: Начальная рекомендуемая доза составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в первый день лечения, на второй и четвертой неделе; затем – 400 мг один раз в 4 недели. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу и другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, включая хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, грибковые заболевания – гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др., пневмоцистные и вирусные инфекции); умеренная и тяжелая сердечная недостаточность, беременность и период лактации; детский возраст (до 18 лет). Одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта. **С осторожностью:** Хроническая сердечная недостаточность, состояние иммунодефицита, выраженные изменения клинического анализа крови, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты и др.), почечная недостаточность, рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания, пожилой возраст. **Побочное действие:** Инфекционные заболевания и инвазии; доброкачественные опухоли, злокачественные новообразования и другие образования (включая кисты и полипы); нарушения со стороны системы кровообращения и лимфатической системы, со стороны иммунной системы, со стороны эндокринной системы; психические нарушения; нарушения со стороны нервной системы, со стороны органа зрения, со стороны органа слуха, со стороны сердечно-сосудистой системы, со стороны дыхательной системы, со стороны пищеварительной системы, со стороны гепатобилиарной системы, со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки, со стороны опорно-двигательной системы, со стороны мочевыделительной системы, со стороны репродуктивной системы, со стороны лабораторных показателей и другие. **Взаимодействия:** Одновременное применение глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, салицилатов, антибактериальных и противовирусных препаратов, а также иммунодепрессантов (азатиоприн, β-меркаптопурин, метотрексат) не оказывало влияния на параметры фармакокинетики препарата. Возможно значительное повышение частоты серьезных инфекций и нейтропении на фоне комбинированной терапии препарата Симзия® с анакинрой, абатацептом, а также этанерцептом. Совместный прием препарата Симзия® с этими препаратами не показал клинического преимущества и не рекомендуется. Рег. номер: ЛП-000008/10. Дата ревизии текста инструкции – август 2010. Полную информацию читайте в инструкции по применению препарата.



больных, лечившихся биологическими препаратами и МТ, и 1374 пациента, получавших МТ и плацебо.

Переносимость ЦЗП в большинстве случаев оказывается удовлетворительной. Среди его побочных эффектов фигурируют назофарингит, инфекции мочевых и верхних дыхательных путей, боль в животе, диарея, появление антинуклеарных антител и антител к двуспиральной ДНК. Серьезные инфекции и отмена терапии в связи с побочными эффектами несколько чаще встречались при лечении ЦЗП в сочетании с МТ, чем при монотерапии МТ [19].

В 2011 г. опубликован метаанализ побочных эффектов биологической терапии, назначавшейся по любым показаниям (кроме ВИЧ-инфицирования и СПИДа), в сопоставлении со стандартной базисной терапией. Авторы проанализировали результаты 163 рандомизированных клинических исследований, включавших 50 010 больных (медиана длительности наблюдений – 6 мес) и 46 последующих открытых испытаний (11 954 больных, медиана длительности наблюдений – 13 мес). Оценивалась переносимость 9 биологических препаратов – инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба, голимумаба, ЦЗП, ритуксимаба, абатацепта, тоцилизумаба и анакинры. Было установлено, что при обобщенной оценке всей группы биологических препаратов в ней достоверно чаще, чем в контроле, наблюдались побочные явления, отмена лечения вследствие побочных явлений и активизация туберкулеза. Частота серьезных побочных эффектов, серьезных инфекций, лимфом и недостаточности кровообращения существенно не различалась. В то же время по сравнению с контролем применение ЦЗП сочеталось с достоверно более частым развитием серьезных инфекций. При непрямом сопоставлении конкретных биологических препаратов между собой оказалось, что назначение ЦЗП сопровождалось достоверно более высоким риском развития серьезных инфекций по сравнению со всеми другими биологическими препаратами, кроме тоцилизумаба [20]. Естественно, что при решении вопроса о выборе биологического препарата для лечения конкретного пациента эти обобщенные статистические данные имеют только ориентировочное значение.

Среди оппортунистических инфекций при назначении ЦЗП, помимо туберкулеза, описывались также пневмоцистоз, геотрихоз, гистоплазмоз и кандидозы. Болезненность в местах подкожных инъекций наблюдалась редко (реже, чем при назначении адалимумаба или этанерцепта). Возможно, это связано с особенностями молекулярной структуры препарата. Как известно, дегрануляция тучных клеток из-за соединения их Fc-рецепторов с фрагментами Fc мо-

жет быть причиной боли в месте инъекций цельных молекул иммуноглобулинов, в частности адалимумаба и этанерцепта. Отсутствие Fc-фрагмента в молекуле ЦЗП исключает активизацию тучных клеток.

Данных о возможности применения ЦЗП у беременных женщин или в период лактации пока нет. В экспериментах на крысах пэгиллированные Fab-фрагменты, составляющие основу препарата, не проходили через плаценту и не оказывали вредного воздействия на плод. D. Wolf и U. Mahadevan [21] показали, что у беременных с воспалительными заболеваниями кишечника в III триместре беременности не наблюдается активного прохождения ЦЗП через плаценту, и это выгодно отличает его от инфликсимаба.

В США ЦЗП (симзия) был официально разрешен в 2008 г. для применения при болезни Крона и в мае 2009 г. для лечения среднетяжелого и тяжелого РА в качестве монотерапии или в сочетании с традиционными базисными препаратами. Европейское медицинское агентство выдало лицензию на применение ЦЗП в сочетании с МТ или в виде монотерапии, если МТ противопоказан или не переносится. В 2010 г. препарат зарегистрирован в России. Рекомендуемая схема применения – по 400 мг подкожно в 0; 2-ю и 4-ю неделю; затем по 200 мг каждые 2 нед. Для поддерживающего лечения после достижения низкой активности заболевания допустимо назначать 400 мг 1 раз в 4 нед. При использовании суточной дозы 400 мг ее вводят не одномоментно, а делят на 2 подкожные инъекции по 200 мг.

Таким образом, ЦЗП определенно расширил возможности лечения РА. Этот препарат может успешно применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими базисными препаратами, эффективен при всех степенях активности болезни, отличается особенно быстрым достижением эффекта, рано проявляет антидеструктивные свойства, позволяет предсказать отдаленные результаты терапии на относительно раннем этапе лечения. При отсутствии улучшения к 12-й неделе целесообразность дальнейшей терапии ЦЗП сомнительна. Возможно также, что по сравнению с другими ингибиторами ФНО α применение этого препарата при беременности окажется более безопасным, поскольку ЦЗП, по-видимому, не проходит через плацентарный барьер. Следует отметить наиболее удобный для пациентов метод введения – подкожный, с большими интервалами и редкими местными реакциями. В будущих исследованиях, по мере накопления данных о длительном применении ЦЗП, можно будет более точно определить место препарата в антиревматической терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- α в ревматологии. РМЖ 2003;7:390–4.
2. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Рус мед журн 2006;8:573–7.
3. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50:1051–65.
4. Gomez-Reino J.J., Dasgupta B., Haugeberg G. et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobadaser. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):318.
5. Beevor C.P., Hull R., Thomas A. et al. Anti TNFa therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):176.
6. Никишина И.П., Родионовская С.Р. Терапия рефрактерных вариантов ювенильного артрита. *Cons med* 2006 (прил. Педиатрия); 2:85–9.
7. Finzel S., Rech J., Schmidt S. et al. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of erosion. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1587–93.
8. Fossati G., Nesbitt A. Certolizumab pegol has a different profile from the other anti-TNFs, including golimumab, in a variety of in vitro assays. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):324.
9. Palframan R., Ayrey M., Moore A. et al. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Meth* 2009;348:36–41.

10. Schrelber S., Khalig-Kaaremi M., Lawrence I. et al. Certolizumab pegol, a pegylated Fab' fragment of a humanised anti-TNF monoclonal antibody, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):500.
11. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаб пегол. *Науч-практ ревматол* 2011;1:40–9.
12. Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805–11.
13. Keystone E.C., Curtis J.R., Fleischmann R.M. et al. Rapid improvement in signs and symptoms of rheumatoid arthritis following certolizumab pegol treatment predicts better longterm outcomes: Post-hoc analysis of randomized controlled trial. *J Rheumatol*. First release March 1, 2011;doi:10.3899/jrheum.100935.
14. Keystone E., van der Heide D., Mason D. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthr Rheum* 2008;58:3319–29.
15. Smolen J., Landewe R.B., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
16. Weinblatt M., Fleischmann R., van Vollenhoven R. et al. Certolizumab pegol as monotherapy or with concomitant DMARDs in patients with active rheumatoid arthritis (RA) with or without prior TNF inhibitor use: analysis of the realistic 12-week phase III randomised controlled study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):414.
17. Smolen J., Emery P., Ferraccioli G. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol after incomplete response to DMARDs in RA patients with low moderate disease activity: Results from CERTAIN, a phase IIIb study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):259.
18. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alegre-del Rey E. et al. Indirect comparison of biological treatment in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* doi: 10.1111/j.1365–2710.2011.01292.x
19. Mease P.G., Keystone E., Mason D. et al. Safety of certolizumab pegol with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67 (Suppl. II):324–5.
20. Singh J.A., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011;Is. 2.
20. Wolf D., Mahadevan U. Certolizumab Pegol use in pregnancy: low levels detected in cord blood. *Arthr Rheum* 2010;62 (Suppl. 10):299.

Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу

Е.С. Федоров, С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: Евгений Станиславович Федоров evg2103@mail.ru
Contact: Evgeny Stanislavovich Fedorov evg2103@mail.ru

В конце XX в. внимание медицинского сообщества привлекла новая группа болезней – аутовоспалительные синдромы (АВС). Аутовоспалительными заболеваниями (синдромами) человека (Human autoinflammatory disease – HAIDS) называют гетерогенную группу редких генетически детерминированных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клиническими симптомами, напоминающими ревматические, но при этом отсутствуют аутоиммунные или инфекционные причины [1]. Данная проблема приобрела значение при изучении лихорадки неясного генеза – одной из сложных диагностических ситуаций, с которой приходится сталкиваться любому интернисту. Однако изучение заболеваний, протекающих с периодической лихорадкой, началось гораздо раньше. Видимо, первое описание АВС принадлежит выдающемуся английскому клиницисту У. Гебердену и датировано 1802 г., однако тогда оно осталось без внимания [2]. Истинным началом изучения проблемы АВС можно считать 1948 г., когда Н.А. Reiman описал пациентов с периодической лихорадкой, появившейся в детском возрасте и персистировавшей в течение нескольких лет и десятилетий с определенной продолжительностью, и предложил для этой патологии термин «периодическая болезнь» [3]. В тот момент уровень развития медицины позволял изучать лихорадку неинфек-

ционного генеза. Значительный прогресс в исследовании АВС отмечен в последнее двадцатилетие XX в., что обусловлено стремительным развитием молекулярной биологии и молекулярной медицины. Список АВС стал расширяться, была расшифрована генетическая природа большинства этих состояний. В 1997 г. двумя независимыми группами исследователей была установлена причина семейной средиземноморской лихорадки (Familial Mediterranean Fever – FMF) – мутация гена MEFV [4, 5]. Термин «аутовоспаление» был предложен D. Kastner и O'Shea в конце XX в. [1]. Именно этот момент стал ключевым для формирования учения об АВС. В данную группу заболеваний стали включать все новые нозологии. Один из вариантов классификации АВС представлен в табл. 1.

Хотя большинство АВС относятся к редким заболеваниям, интерес к ним растет во всем мире, что проявляется в создании национальных регистров и международных проектов (Eurofever, Infivers) [6, 7]. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, АВС – модель для расшифровки механизмов системного воспаления с точно установленной причиной в виде мутации одного гена, поэтому исследование АВС может способствовать лучшему пониманию таких широко распространенных заболеваний, как различные виды хронических артритов, подагра, хронические воспалительные заболевания кишечника и др. Изучение АВС для понима-