

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167 (10 Suppl.):S1—S34.
2. Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;1—11.
3. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteopor Int* 2008;19(4):385—97.
4. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, Sheffield.
5. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;272 с.
6. Jennings L.A., Auerbach A.D., Maselli J. et al. Missed Opportunities for Osteoporosis Treatment in Patients Hospitalized for Hip Fracture. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(4):650—7.
7. Shu A.D.-H., Stedman M.R., Polinski J.M. et al. Adherence to Osteoporosis Medications After Patient and Physician Brief Education: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Manag Care* 2009;15(7):417—24.
8. Gregory P.C., Lam D., Howell P. Osteoporosis treatment following hip fracture: how rates vary by service. *South Med J* 2010;103(10):977—81.
9. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V. et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(10):2142—8.
10. Simonelli C., Chen Y., Morancey J. et al. Evaluation and management of osteoporosis following hospitalization for low-impact fracture. *J Gen Intern Med* 2003;18(1):17—22.
11. Estrand J., Thorngren K.-G., Ekesson K. et al. 3-year follow-up of 215 fracture patients from a prospective and consecutive osteoporosis screening program — Fracture patients care. *Acta Orthopaed* 2008;79(3):404—9.
12. Kuo I., Ong C., Simmons L. et al. Successful direct intervention for osteoporosis in patients with minimal trauma fractures. *Osteopor Int* 2007;18(12):1633—9.
13. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А. и др. Лечение остеопороза в реальной клинической практике: частота назначения и приверженность терапии в течение первого года после остеопоротического перелома. *Науч-практич ревматол* 2011;5:24—7.
14. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Low rates of treatment in postmenopausal women with a history of low trauma fractures: results of audit in a Fracture Liaison Service. *Q J Med* 2010;103:33—40.
15. Roerholt C., Eiken P., Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteopor Int* 2009;20(2):299—307.
16. Collette J., Reginster J.-Y., Bruyere O. et al. Dissociation between bone formation and bone resorption evidenced by changes in biochemical markers of bone turnover in patients treated with strontium ranelate. *Osteopor Int* 2007;18(1):125.
17. Bonnelye E., Chabadel A., Saltel F. et al. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008;42:129—38.
18. Reginster J.-Y., Felsenberg D., Boonen S. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2008;58(6):1687—95.
19. Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S. et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1736—8.
20. Rabenda V., Reginster J.-Y. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteopor Int* 2010;21:1993—2002.
21. Ortolani S., Diaz-Curiel M. Strontium ranelate: changes in BMD and bone markers one year after treatment discontinuation. *Osteopor Int* 2007;18(1):25.
22. Reginster J.-Y., Kaufman J.-M., Goemaere S. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteopor Int* 2012;23(3):1115—22.
23. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and nonvertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX. *Osteopor Int* 2011;22(8):2347—55.
24. Kaufman J.-M., Ringe J.-D., Felsenberg D. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Osteopor Int* 2011;22 (Suppl. 1):S114.
25. Bruyere O., Roux C., Detilleux J. et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:3076—81.
26. Marquis P., Roux C., de la Loge C. et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2008;19:503—10.

## Эффективность адалимумаба при увеитах у больных анкилозирующим спондилитом

Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: Шандор Федорович Эрдес [erdes@irramn.ru](mailto:erdes@irramn.ru)

Contact: Shandor Fedorovich Erdes [erdes@irramn.ru](mailto:erdes@irramn.ru)

Увеит (позднелат. *uveitis*; *uvea* — сосудистая оболочка глаза + *-itis*) — воспалительное поражение сосудистой оболочки глазного яблока. Сосудистая оболочка глазного яблока фактически выстилает сетчатку снаружи и анатомически

подразделяется на радужку, ресничное тело и собственно сосудистую оболочку, расположенную позади ресничного тела. Кровоснабжение сосудистой оболочки осуществляют в основном задние короткие ресничные артерии, а радужки

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

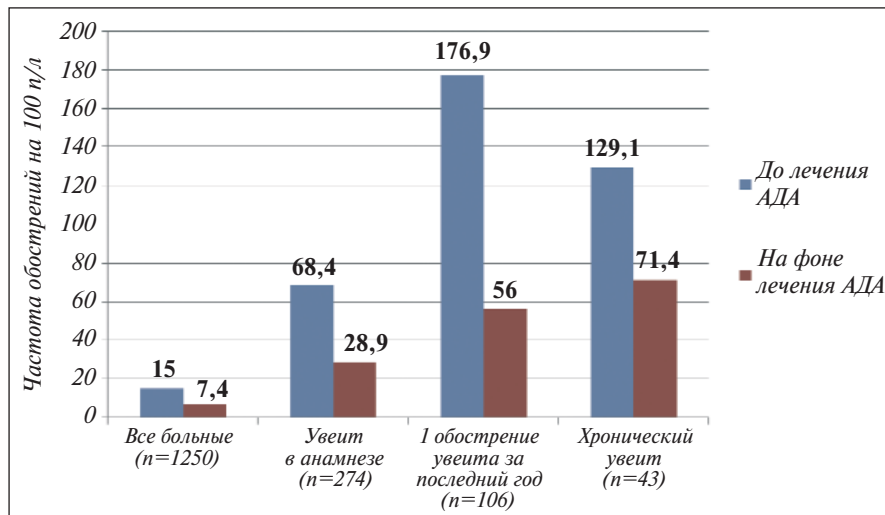


Рис. 1. Частота обострений увеита. АДА — адалимумаб

и ресничного тела — передние и задние длинные ресничные артерии. Особенности анатомического строения, в частности раздельным кровоснабжением и иннервацией переднего ее отдела, в который входят радужка и ресничное тело, и заднего — собственно сосудистой оболочки, или хориоидеи, обусловлено, как правило, изолированное развитие в них воспалительных процессов.

Увеит — широко распространенное заболевание глаз, которое встречается в офтальмологической практике в 5–7% случаев и является причиной инвалидности по зрению примерно в 30% [1, 2]. Причинами увеита могут быть переохлаждение, нарушения обмена веществ, иммунитета и аутоиммунные процессы. Известно, что у больных с HLA-B27-позитивными увеитами в 50% случа-

ев наблюдается анкилозирующий спондилит (АС) [3].

Увеит был известен еще в древности, хотя осмотр глазного дна стал возможен только во второй половине XIX в. Название это прижилось благодаря тому, что хориоидея часто была местом внутриглазного воспаления. И хотя в настоящее время известно, что не всегда воспалительный процесс локализуется только в хориоидее, этот термин широко используется для названия различных типов внутриглазного воспаления. Явный прогресс в изучении увеита наблюдается в последние десятилетия, это связано с достижениями иммунологии, гематологии, биохимии, фармакологии и других смежных наук. Хорошо известно, что любое воспаление опосредуется

иммунной системой, поэтому трудно переоценить роль иммунологических реакций в развитии и течении внутриглазного воспаления. Расшифровка механизмов иммунного реагирования способствовала пониманию процессов развития тех или иных видов воспаления в глазу, а также принципам их адекватного лечения.

У пациентов с ревматическими заболеваниями увеит наиболее часто встречается при спондилоартритах и ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА), реже — при болезнях Бехчета и Kawasaki [4].

Увеит — самое распространенное внескелетное проявление АС — хотя бы раз на протяжении болезни он возникает у 20–40% пациентов [5–7]. Увеит, как правило, выявляется у HLA-B27-позитивных больных, носит односторон-

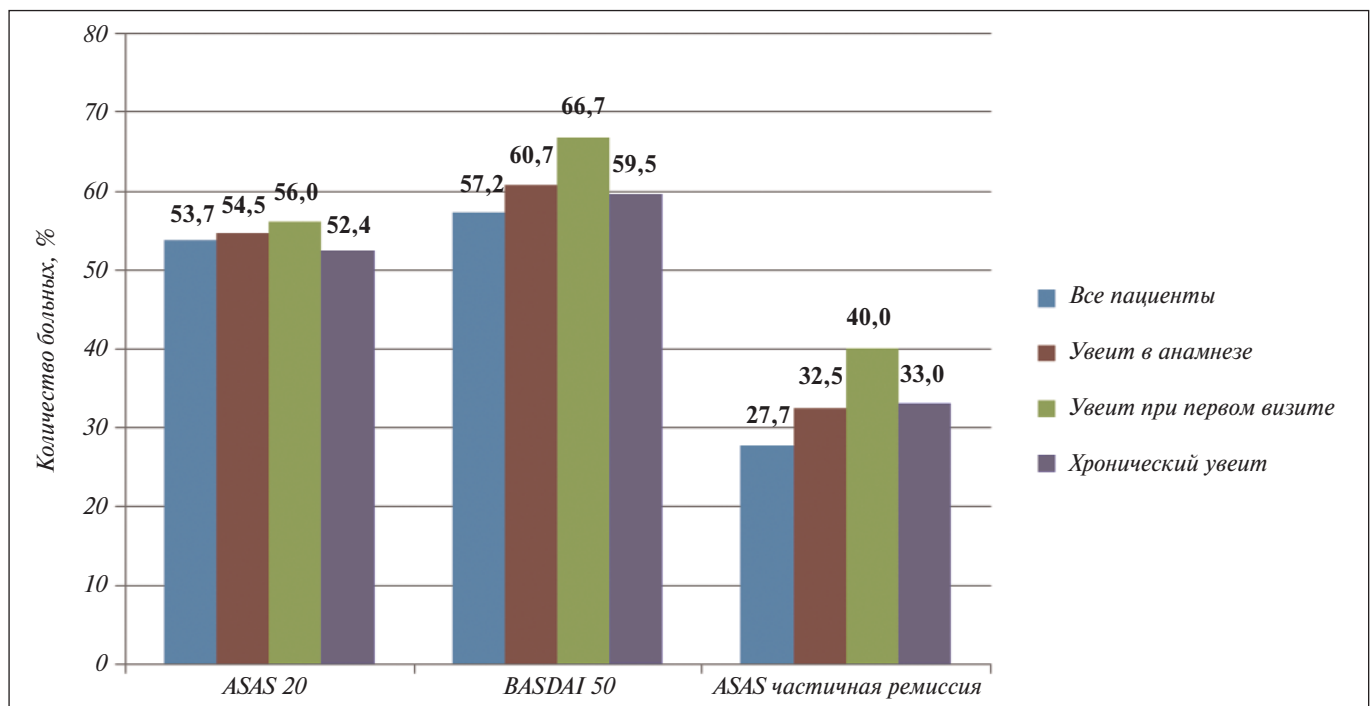


Рис. 2. Динамика клинических показателей у больных АС с увеитом и без него

ний негранулематозный характер, чаще бывает острым и рецидивирует в одном и том же глазу, при этом в большинстве случаев прогноз относительно благоприятный [8]. Следует добавить, что увеит у пациентов с недифференцированным спондилоартритом является достоверным прогностическим фактором развития АС [9].

Передний увеит в любой стадии требует активного лечения, так как последствиями его иногда могут быть синехии, катаракта и макулярный отек с потерей остроты зрения вплоть до слепоты. Поэтому у таких больных обязательно противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, глюкокортикоиды — ГК и иногда цитостатики в зависимости от этиологии заболевания).

В 90-х годах прошлого века появился новый класс лекарственных средств — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые оказались высокоэффективными при лечении многих ревматических заболеваний. После публикации исследований, в которых показана эффективность нейтрализации ФНО  $\alpha$  при экспериментальном аутоиммунном увеоретините [10], ГИБП начали применять при рефрактерных увеитах, которые не поддаются терапии традиционными препаратами [11]. Кроме того, в последнее десятилетие в терапии увеитов стали использовать и другие биологические препараты [12], однако основное место среди них, конечно же, занимают ингибиторы ФНО  $\alpha$ . На отечественном фармацевтическом рынке в настоящее время присутствует три ГИБП: адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт. Их эффективность доказана при заболеваниях, ассоциированных с увеитом, в первую очередь при АС и ЮИА.

Высокий уровень ФНО  $\alpha$  во внутриглазной жидкости и сыворотке пациентов с увеитом впервые описан 10 лет назад [13], одновременно показано, что если уровень этого цитокина в крови нарастает, то следует ожидать обострения увеита. Такая динамика уровня ФНО  $\alpha$  подтвердила предположение о возможной эффективности специфических ингибиторов данного цитокина, что вскоре получило клиническое подтверждение при увеите, как развившемся на фоне АС [14], так и не связанном со спондилоартритами [15].

В одном из первых исследований, в котором изучалось влияние ингибиторов ФНО  $\alpha$  на проявления увеита у 46 больных со спондилоартритами в реальной клинической практике [16], показано, что у тех, кто получал терапию специфическими антителами (инфликсимаб или адалимумаб), резко снижалось число обострений увеита. Так, до лечения инфликсимабом зарегистрировано 47 обострений увеита на 100 пациентов/лет (п/л), а после лечения — 9; до использования адалимумаба — 61, а после терапии этим препаратом обострений увеита не наблюдалось, в то время как при лечении растворимыми рецепторами (этанерцепт) этот показатель практически не изменялся. Более того, у 2 пациентов, которые до начала терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  не имели поражения глаз, на фоне лечения этанерцептом развился увеит. В связи с этим интересно отметить, что вновь возникший увеит, даже при ревматических заболеваниях, которые не ассоциируются с увеитом, был описан в основном при терапии этанерцептом и в единичных случаях при лечении инфликсимабом и адалимумабом [17–24].

Одно из наиболее значимых исследований адалимумаба при увеите у больных АС было опубликовано в 2009 г. [24] и

основывалось на данных исследования RHAPSODY (Review of safety and effectiveness with Adalimumab in Patients with active ankylosing SpOnDYlitis), которое включало 1250 больных с высокой активностью АС из 211 клинических центров 15 стран Европы. Помимо установления эффективности препарата при основных проявлениях болезни, исследование должно было показать, имеются ли различия в результативности терапии в зависимости от наличия или отсутствия поражения глаз у больных АС и имеется ли корреляция между клиническим ответом со стороны костно-суставного аппарата и изменением числа обострений увеита. Увеит у пациентов должен был быть подтвержден заключением специалиста-офтальмолога и подразделялся на острый и хронический, согласно рекомендациям рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов [25]. Среди включенных в исследование больных у 274 (22%) имелся увеит в анамнезе или при осмотре, из них 63 (23%) пациента ранее лечились ингибиторами ФНО  $\alpha$ . Общее число обострений увеита у всех 1250 пациентов с АС до включения в исследование составляло 15/100 п/л, у 274 пациентов с увеитами — 68,4/100 п/л, а у 43 больных с хроническим увеитом — 129,1/100 п/л. В течение 12 нед терапии адалимумабом число обострений в общей группе пациентов уменьшилось на 51%, у пациентов с увеитом в анамнезе — на 58%, а у больных с хроническим увеитом — на 45% (рис. 1). Возникшие во время лечения обострения увеита, как правило, носили менее выраженный характер, чем до специфической терапии. У 2 пациентов увеиты появились на фоне терапии адалимумабом: у одного — на 4-й день после первой инъекции (симптомы купировались к 11-му дню на фоне локальной терапии), а у другого — на 90-й день после начала терапии ингибитором ФНО  $\alpha$ . В обоих случаях, несмотря на развитие патологии глаза, эффективность препарата в отношении основного заболевания был очень хорошей.

По сравнению с контрольным периодом число обострений увеита у пациентов, которые завершили лечение адалимумабом, снизилось у 91 (7,3%), не изменилось — у 1137 (91%) и увеличилось у 21 (1,7%).

Сравнение ответа на терапию адалимумабом у пациентов с увеитом и без него не показало различий в клинической эффективности по отношению к основным проявлениям болезни, не связанным с поражением глаз. В обеих подгруппах отмечено существенное снижение основных показателей, что демонстрирует рис. 2. Также можно указать, что у пациентов с воспалительным поражением глаз клиническая эффективность ингибитора ФНО  $\alpha$  была несколько (но недостоверно) выше, т. е. среди них было больше больных, у которых достигнуто снижение активности заболевания по BASDAI 50, и больше пациентов с частичной ремиссией.

Еще лучшие результаты лечения адалимумабом были представлены в 2010 г. на конгрессе Американских ревматологов [26] и в 2011 г. на конгрессе EULAR [27]. I. van der Horst-Bruinsma и соавт. в течение года лечили 29 пациентов с АС, страдающих увеитом. За это время у 14 (48%) больных обострений воспаления сосудистой оболочки глаза не было, у 13 — их число резко уменьшилось и только у 2 — периодичность обострений не изменилась. В то же время S. Roy и соавт. [27] провели ретроспективный анализ данных 1462 больных АС, находившихся в базе данных MarketScan® (2001–2008). У всех этих пациентов оценивали частоту обострений увеита за 6 мес до начала биологиче-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ской терапии и в процессе лечения (адалимуаб — 295 больных, этанерцепт — 883 и инфликсимаб — 284). Результаты показали, что на фоне лечения адалимуабом частота новых случаев увеита у больных АС была значительно ниже, чем при назначении этанерцепта или инфликсимаба: в 2 раза ниже, чем при терапии инфликсимабом и в 4 раза ниже, чем при использовании этанерцепта.

Таким образом, хотя увеит и не фигурирует в официальных показаниях для назначения адалимуаба, однако:

- влияние препарата на данное состояние при АС хорошо изучено, и показано, что он резко уменьшает как число обострений, так и их тяжесть;
- имеются данные, позволяющие предполагать, что при наличии увеита клиническая эффективность данного ингибитора ФНО  $\alpha$  у пациентов с АС несколько выше, чем при его отсутствии;
- частота вновь возникших увеитов ниже при лечении АС адалимуабом, чем этанерцептом или инфликсимабом.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зайцева Н.С., Кацнельсон Л.А. Увеиты. М.: Медицина, 1984;318 с.
2. Smith J.R., Rosenbaum J.T. Management of uveitis. *Arthr Rheum* 2002;46(2):309—18.
3. Monnet D., Breban M., Hudry C. et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004;111:802—9.
4. Hooper C., Taylor S., Lightman S. Uveitis in Rheumatic Diseases. *Cur Rheumatol Rev* 2011;7:24—38.
5. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
6. Rosenbaum J.T., Smith J.R. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthritis. *ClinExpRheumatol* 2002;20(Suppl. 28):S143—5.
7. Hamideh F., Prete P.E. Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthr Rheum* 2001;30:217—41.
8. Chang J.H., McCluskey P.J., Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *SurvOphthalmol* 2005;50(4):364—88.
9. Huerta-Sil G., Casasola-Vargas J.C., Londono J.D. et al. Low grade radiographic sacroiliitis as prognostic factor in patients with undifferentiated spondyloarthritis fulfilling diagnostic criteria for ankylosing spondylitis throughout follow up. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):642—6.
10. Dick A. D., Duncan L., Hale G. et al. Neutralizing TNF-alpha Activity Modulates T-cell Phenotype and Function in Experimental Autoimmune Uveoretinitis. *J Autoimmunity* 1998;11:255—64.
11. Dick A.D., Isaacs J.D. Immunomodulation of autoimmune responses with monoclonal antibodies and immunoadhesins: treatment of ocular inflammatory disease in the next millennium. *Br J Ophthalmol* 1999;83(11):1230—4.
12. Lim L., Suhler E.B., Smith J.R. Biologic therapies of inflammatory eye disease. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34(4):365—74.
13. Santos Lacomba M., Marcos Marty'n C., Gallardo Galera J.M. et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251—5.
14. Braun J., Baraliakos X., Listing J. et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthr Rheum* 2005;52:2447—51.
15. De Smet M.D. RESCU participants. Infliximab for uveitis: forty six week efficacy and safety results from the Remicade European Study for Chronic Uveitis (RESCU). *Invest Ophthalmol Vis* 2006;47: E-Abstr 1525.
16. Guignard S., Gossec L., Salliot C. et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1631—4.
17. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology Oxford* 2006;45:982—9.
18. Tiliakos A.N., Tiliakos N.A. Ocular inflammatory disease in patients with RA taking etanercept: is discontinuation of etanercept necessary? *J Rheumatol* 2003;30:2727.
19. Hashkes P.J., Shajrawi I. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy. *Clin Exp Rheum* 2003;21:645—6.
20. Reddy A.R., Backhouse O.C. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol* 2003;87:925.
21. Foster C.S., Tufail F., Waheed N.K. et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol* 2003;121:437—40.
22. Monnet D., Moachon L., Dougados M. et al. Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheum* 2006;2:393—7.
23. Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthr Rheum* 2007;56:3248—52.
24. Rudwaleit M., Rodevand E., Holck P. et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696—701.
25. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509—16.
26. Van der Horst-Bruinsma I., van Denderen J., Visman I. et al. Decreased Recurrence Rate of Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Adalimumab — An Interim Analysis. *Abstr.* 1933.
27. Roy S., Laitinen D., Reilly P. Impact of anti-tumor necrosis factor agents on newly diagnosed uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(Suppl. 3):432.