



Хумира – 10 лет в мире, 5 лет в России: жизнь коротка, искусство вечно

Обсуждению итогов пятилетнего опыта применения в России таргетной терапии ингибитором ФНО-альфа Хумира® (адалимумаб) при ревматоидном артрите был посвящен симпозиум, прошедший во время VI съезда ревматологов России (Москва, 15 мая 2013 г.). Эксперты акцентировали свое внимание на вопросах эффективности терапии препаратом Хумира® в отношении купирования проявлений ревматоидного артрита, предотвращения структурных поражений суставов, поддержания длительной ремиссии заболевания, а также безопасности препарата.

Во всякой болезни не терять присутствия духа

Проблема ревматоидного артрита существует на протяжении тысячелетий. Как отметил в начале выступления академик РАМН Вадим Иванович МАЗУРОВ (д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ГОУ ДПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург), еще за 500 лет до Рождества Христова в одном из первых трудов по медицине были описаны принципы терапии хронических полиартритов с использованием растительных средств, а личный врач императора Константина IX Michael Psellus в «Хронографии» дал описание рецидивирующего полиартрита с тяжелыми контрактурами и деформацией кистей, которые он наблюдал у своего пациента¹.

Однако о научном изучении ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе и ревматоидного артрита, можно говорить лишь начиная с XIX века. Тогда благодаря достижениям в области биологии и медицины, а также созданию аспирина была разработана схема лекарственной терапии, направленная на уменьшение выраженности симптомов при ревматоидном артрите.

В 50–70-х гг. XX века началось клиническое применение преднизолона, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), пенициллина, был выделен первый генетический маркер ревматоидного артрита. В 1980–90-х гг. одобрены к применению при ревматоидном артрите препараты



Академик РАМН В.И. Мазуров

золота, метотрексат, циклоспорин, сульфасалазин, лефлуномид. В конце прошлого века был выработан более «агрессивный» подход к лечению ревматоидного артрита, предполагающий нарастание дозы базисных средств и использование комбинированной терапии; тогда же были одобрены первые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Начало XXI века ознаменовалось применением селективных НПВП при остеоартрозе и ревматоидном артрите, а также введением в клиническую практику адалимумаба (одобрен Управлением по контро-



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

лю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2002 г., а в 2007 г. – и в России) и других ГИБП.

Адалимумаб (Хумира®) – рекомбинантные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), полностью идентичные человеческим. Технология производства моноклональных антител постоянно совершенствуется прежде всего в целях снижения иммуногенности – мышиные моноклональные антитела, химерные (константная часть мышиных антител замещена соответствующей константной областью иммуноглобулина человека, в своей структуре имеют более 65% человеческого иммуноглобулина), гуманизированные (до 95% состоят из человеческого иммуноглобулина) и, наконец, созданные при помощи трансгенной технологии, получившей название «фаговый дисплей», полностью идентичные человеческим моноклональными антителами. Таким образом, адалимумаб является представителем последнего поколения генно-инженерных моноклональных антител, чем обусловлена не только высокая эффективность, но и благоприятный профиль безопасности препарата.

Новые возможности, открывшиеся в лечении ревматоидного артрита, определили и новые терапевтические цели. Сегодня применяется стратегия «Лечение до достижения цели» (англ. Treat to Target, T2T). Первичной терапевтической целью является состояние клинической ремиссии. При длительном течении заболевания альтернативной целью может быть достижение его низкой активности. В любом случае, как подчеркнул докладчик, мы должны обеспечить пациенту максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием его здоровья, путем контроля симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функционирования и социальных возможностей пациента².

На фоне терапии препаратами, относящимися к классу антагонистов ФНО-альфа, уменьшается выраженность проявлений заболевания, замедляется структурное поражение суставов, удается достичь ремиссии. Доказано, что в наибольшей степени этому способствует комбинированная терапия

На фоне терапии антагонистами ФНО-альфа уменьшается выраженность проявлений ревматоидного артрита, замедляется структурное поражение суставов, удается достичь ремиссии. В наибольшей степени этому способствует комбинированная терапия ГИБП совместно с метотрексатом.

ГИБП совместно с метотрексатом. Так, в исследовании PREMIER через 2 года терапии ремиссии – уровня DAS28 < 2,6 (на основании интегрального индекса активности заболевания при оценке 28 суставов – DAS28) – достигли 25% пациентов в группе приема метотрексата и 49% пациентов в группе комбинированной терапии «адалимумаб + метотрексат»³. Близкие результаты получены в ходе исследования OPTIMA (Optimizing Treatment in Rheumatoid Arthritis): после 26 недель лечения 47% пациентов, получавших комбинированную терапию «адалимумаб + метотрексат», достигли низкой активности болезни (DAS28 < 3,2) в сравнении с 26% пациентов на монотерапии метотрексатом⁴.

Чрезвычайно важно, что биологическая терапия в сочетании с метотрексатом обеспечивает длительное поддержание достигнутого эффекта. В ходе продленной фазы исследования PREMIER установлено, что 71% пациентов с ранним среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом, достигших клинической ремиссии на комбинации «адалимумаб + метотрексат», поддерживали это состояние в течение 8 лет (оценка по шкале DAS28 < 2,6)⁵. Результаты открытого продленного периода исследования DE019 показали: почти 60% пациентов с длительно текущим среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом и неадекватным ответом на лечение метотрексатом, достигших ремиссии к концу первого года исследования на комбинации «адалиму-

¹ Aceves-Avila F.J., Medina F., Fraga A. The antiquity of rheumatoid arthritis: a reappraisal // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 4. P. 751–757.

² Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.

³ Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: 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. Vol. 54. № 1. P. 26–37.

⁴ Smolen J.S., Fleischmann R., Guérette B. et al. Adalimumab plus methotrexate vs. methotrexate monotherapy for early rheumatoid arthritis: 26-week results (first phase) from the 78-week OPTIMA study // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. Suppl. 3. P. 102.

⁵ Breedveld F.C., Keystone E., van der Heijde D. et al. Combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes than with either monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: 8-year results of an open-label extension of a phase 3 trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 1231 and poster.



маб + метотрексат», поддерживали ремиссию в течение последующих 10 лет⁶.

Однако лечение пациентов с ревматоидным артритом – это не только контроль заболевания и его симптомов. Огромное значение имеет подавление прогрессирования процесса поражения суставов, подтверждаемое рентгенографически, а также улучшение физических функций. И в отношении этих параметров эффективности лечения комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом имеет преимущества по сравнению с монотерапией метотрексатом у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим ревматоидным артритом, что было показано в целом ряде исследований и подтверждено результатами долгосрочных исследований PREMIER и DE019. После 8 лет терапии адалимумабом в комбинации с метотрексатом почти у половины пациентов в исследовании PREMIER не наблюдалось припухших (52,5%) или болезненных (47,9%) суставов⁵. Среднее изменение показателя mTSS (общая оценка по модифицированной шкале Шарпа) через 2 года в рамках слепого периода составила 1,9 на комбинации адалимумаба и метотрексата в сравнении с 10,4 на монотерапии метотрексатом, динамика числа эрозий по сравнению с началом исследования – 1,0 и 6,4, динамика сужения суставной щели – 0,9 и 4,0 соответственно ($p = 0,001$ для всех показателей). У 61% пациентов в группе комбинированной терапии не наблюдалось дальнейшего рентгенологического прогрессирования заболевания (определяемого как изменение по шкале mTSS не более 0,5) против 34% в группе монотерапии метотрексатом³. Через 8 лет терапии, после перевода всех пациентов на комбинацию «адалимумаб + метотрексат», 71% пациентов, получавших в двойном слепом периоде комбинацию «адалимумаб + метотрексат», сохраняли состояние ремиссии в сравнении с 58,4% пациентов, получавших ранее только метотрексат; рентгенологическое прогрессирование по индексу Шарпа составило 3,8 и 11,4 соответственно; число эрозий – 1,4 и 6,1, а сужение суставной щели – 2,4 и 5,2 у пациентов, изначально находившихся на комбинированной терапии, и у пациентов, получавших в первые 2 года монотерапию метотрексатом⁵.

После 10 лет терапии в исследовании DE019 среднее изменение по шкале mTSS у пациентов, изначально рандомизированных в группу препарата Хумира® 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с метотрексатом, составило 0,7 балла против 6,2 балла в группе пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, а затем переведенных на комбинированную терапию ($p = 0,005$). Отсутствие рентгенологического прогрессирования заболевания отмечалось у 50,6% пациентов через 10 лет лечения препаратом Хумира® в сочетании с метотрексатом и у 39,0% пациентов, получавших в первый год терапии метотрексат в монорежиме, а затем переведенных на комбинированную терапию⁷.

Хотя длительная комбинированная терапия и позволяет добиться наилучших результатов, тем не менее существует возможность изменения тактики ведения пациентов – перевода их с комбинированной терапии «адалимумаб + метотрексат» на монотерапию метотрексатом после достижения ремиссии, что было показано в ходе исследования OPTIMA. Пациенты достигли низкой активности заболевания по шкале DAS28 на комбинации адалимумаба и метотрексата или на метотрексате в сочетании с плацебо после 26 недель. В дальнейшем пациенты, достигшие низкой активности заболевания на комбинации «адалимумаб + метотрексат», были рандомизированы в 2 группы: первая продолжила терапию адалимумабом в сочетании с метотрексатом в течение еще 52 недель, у второй группы был отменен адалимумаб и пациенты продолжали терапию метотрексатом в течение того же периода. Пациенты в обеих группах продемонстрировали хорошие клинические, рентгенологические и функциональные показатели: в группе терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом 77% достигли ACR70 (критерии Американской коллегии ревматологов для определения 70%-ного клинического улучшения), 86% – ремиссии по критериям DAS28 ($\text{DAS} \leq 2,6$) и 89% не имели рентгенологической прогрессии процесса. Сопоставимые результаты на 78-й неделе показали и пациенты, переведенные на монотерапию метотрексатом: 65% достигли ACR70, 66% – $\text{DAS}28 \leq 2,6$, а у 81% отмечено отсутствие рентгенологического прогрессирования поражения суставов⁸. Эти данные представляют весьма обнадеживающими, поскольку свидетельствуют о возможности отмены ГИБП после достижения ремиссии на комбинации ГИБП и метотрексата у части пациентов.

Отметим, что при сравнении результатов в группах пациентов, которые получали терапию «адалимумаб + метотрексат» и «метотрексат + плацебо» в течение всего исследования (78 недель), оказалось: несколько более высокие результаты продемонстрировали пациенты, находившиеся в группе комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом, чем пациенты из группы приема метотрексата и плацебо: 77 и 60% с показателем ACR70 ($p = 0,006$); 86 и 68% с показателем $\text{DAS}28 < 2,6$ ($p = 0,002$), 89 и 76% без рентгенологического прогрессирования заболевания ($p = 0,008$) соответственно⁹.

«Таким образом, мы имеем все основания говорить о том, что сегодня у нас в руках есть инструменты, позволяющие получать более высокий эффект от проводимой терапии как при раннем, так и при длительно текущем ревматоидном артрите. Лозунг “Бороться и искать, найти и не сдаваться” еще долгое время будет актуальным, побуждая нас к действию», – отметил академик РАМН В.И. Мазуров, завершая выступление.



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

**Для сильных болезней нужны и средства
самые сильные, точно применимые**

Известно, что в формировании основных проявлений ревматоидного артрита ключевую роль играет ФНО-альфа, и большинство ГИБП направлены на поражение именно этой мишени. Как подчеркнула профессор Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА (д.м.н., кафедра ревматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»), полностью идентичное человеческому моноклональное антитело адалимумаб (Хумира®) способствует решению главной стратегической задачи в лечении ревматоидного артрита – связать ФНО-альфа и предотвратить взаимодействие этого цитокина с его главными рецепторами – p55 и p75. Благодаря точному попаданию в мишень адалимумаб позволяет добиться ключевых эффектов при многих ревматических заболеваниях: подавления синовиального воспаления, замедления деструкции костей и суставов, обратного развития внесуставных проявлений заболевания, восстановления физических функций, устойчивого эффекта в течение многих лет. Однако успех терапии возможен лишь при условии применения стратегии «Лечение до достижения цели» (T2T) и высокой приверженности пациента лечению.

В 2012 г. стартовала международная программа T2T Connect, призванная помочь врачу в формировании у пациента четко осознанной, постоянной мотивации к лечению. Сейчас в России при поддержке компании “AbbVie” проходит II фаза этой международной наставнической программы. Что важно знать и понимать врачу и пациенту, чтобы добиться реализации принципов T2T применительно к лечению ревматоидного артрита?

Степень соблюдения пациентом режима биологической терапии при ревматоидном артрите невы-



Профессор Н.В. Чичасова

сока, более того, она ниже, чем при других ревматических заболеваниях. Так, по оценке M.S. Heiberg и соавт., частота соблюдения режима курсового лечения ингибиторами ФНО-альфа в течение 12 месяцев (оценена методом Каплана – Мейера) при анкилозирующем спондилите составила 77,5%, псориатическом артрите – 77,3% и ревматоидном артрите – 65,4%, при этом риск прекращения терапии при ревматоидном артрите был на 24% выше, чем при псориатическом артрите, и на 34% выше, чем при анкилозирующем спондилите¹⁰. По данным K. Pavelka и соавт., частота соблюдения режима терапии ингибиторами ФНО-альфа в течение 1 года составила 84 и 78% при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите соответственно. Через три года терапии этот показатель упал до 72% при анкилозирующем спондилите и 49% при ревматоидном артрите¹¹. Прямую зависимость между

⁶ Keystone E.C., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Effective disease control following up to 10 years of treatment with adalimumab in patients with long-standing rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: final 10-year results of the DE019 trial // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. Suppl. 3. P. 513. Abstr. SAT0127.

⁷ Keystone E., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes in patients with advanced rheumatoid arthritis: analysis of the final 10-year results of an open-label extension of a phase 3 trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 2228 and poster.

⁸ Kavanaugh A.E.P., Fleischmann R., van Vollenhoven R.F. et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: Results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 1699.

⁹ Smolen J.S., Fleischmann R., Emery P. et al. The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcomes in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks // EULAR 2011, London, UK. Abstr. THU0243.

¹⁰ Heiberg M.S., Koldingsnes W., Mikkelsen K. et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 2. P. 234–240.

¹¹ Pavelka K., Forejtová S., Stofa J. et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA // Clin. Exp. Rheumatol. 2009. Vol. 27. № 6. P. 958–963.



В 2012 г. стартовала международная программа T2T Connect, призванная помочь врачу в формировании у пациента четко осознанной, постоянной мотивации к лечению. Сейчас в России при поддержке компании “AbbVie” проходит II фаза этой наставнической программы.

длительностью терапии и соблюдением пациентами режима терапии установили V. Pascual-Ramos и соавт., изучив когорту из 75 пациентов с ранним ревматоидным артритом, получавших в течение двух лет биологическую терапию и/или глюкокортикостероиды. Несоблюдение режима терапии отмечалось в случае неприятия пациентом биологического или стероидного препарата в течение 7 дней подряд (или пропуска одной еженедельной дозы метотрексата). Оценка соблюдения пациентами режима терапии проводилась во время визита к врачу 1 раз в 2 месяца (всего 13 визитов). В течение 2 месяцев режим терапии соблюдали 98% пациентов с ранним ревматоидным артритом, а через 2 года – всего 34%¹².

Профессор Н.В. Чичасова особо подчеркнула, что соблюдение пациентом режима лечения не зависит напрямую от эффективности терапии. Свидетельство тому – парадоксальные, на первый взгляд, данные о том, что соблюдение режима терапии пациентами, получающими комбинацию ГИБП и базисных препаратов, ниже, чем у пациентов, находящихся на монотерапии, что идет вразрез с данными о сравнительной эффективности этих двух видов терапии¹³. В этой связи исключительно важно объяснять пациентам, что сохранение схемы лечения в виде комбинации – это шанс не полу-

чить обострение и не столкнуться с вторичной неэффективностью ГИБП. У больных ревматоидным артритом, не соблюдающих режим терапии, частота обострений более чем в 3 раза выше по сравнению с комплаентными пациентами¹⁴. В то же время у пациентов, соблюдающих режим терапии, частота длительной ремиссии в 2 раза выше, а время для ее достижения в 2 раза меньше, чем у некомплаентных пациентов¹².

В конечном итоге высокая приверженность лечению у пациентов с ревматоидным артритом в соответствии с принципами T2T способствует меньшей инвалидизации и сокращению расходов здравоохранения. Именно поэтому пациентов необходимо активно вовлекать в процесс лечения ревматоидного артрита. «Улучшение приверженности лечению – это достаточно серьезная работа. Думаю, многие врачи найдут, чему поучиться на наших конференциях, тренингах, проводимых в рамках международной программы наставничества T2T Connect. Главное – это налаживание коммуникативной связи между пациентом и врачом, обеспечение активного участия пациента в выработке тактики лечения. Согласно данным зарубежной литературы, при плохой связи между врачом и больным риск отсутствия приверженности выше на 20%, а тренинги врачей по навыкам общения приводят к увеличению приверженности пациентов в 1,5 раза», – прокомментировала профессор Н.В. Чичасова. Для повышения мотивации пациента к лечению и улучшения приверженности врачу необходимо решить следующие задачи:

- определять в каждом конкретном случае теоретические и практические барьеры, препятствующие достижению высокой комплаентности;
- разработать для конкретного пациента индивидуальную схему повышения приверженности;
- разработать и внедрить качественные образовательные программы для пациентов;
- проводить мониторинг приверженности пациента.

¹² Pascual-Ramos V., Contreras-Yáñez I., Villa A.R. et al. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 1. P. R26.

¹³ Grijalva C.G., Chung C.P., Arbogast P.G. et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis // Med. Care. 2007. Vol. 45. № 10. Suppl. 2. P. S66–S76.

¹⁴ Contreras-Yáñez I., Ponce De León S., Cabiedes J. et al. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs // Am. J. Med. Sci. 2010. Vol. 340. № 4. P. 282–290.

¹⁵ Карамеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 8. С. 22–28.

¹⁶ Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M. et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 10. P. 2865–2872.

¹⁷ Emery P., Breedveld F., van der Heijde D. et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 3. P. 674–682.

¹⁸ Weinblatt M.E., Bathon J.M., Kremer J.M. et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2011. Vol. 63. № 3. P. 373–382.



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

**Исцеление – это дело времени,
но иногда это также дело возможности**

Типичный больной ревматоидным артритом хотел бы сохранить функцию суставов, не иметь болезненных симптомов и деформации суставов, не принимать лекарств. «Сегодня мы не можем предложить нашим пациентам другой такой же эффективный метод лечения, как фармакотерапия, поэтому не принимать лекарств при ревматоидном артрите нельзя. Что касается других пожеланий, они целиком совпадают с нашим понятием ремиссии. Реально ли достичь полного контроля над заболеванием, то есть полной (клинико-рентгенологически-функциональной) ремиссии на фоне биологической терапии? Можем ли мы сократить количество принимаемых пациентом лекарств или даже отменить биологическую терапию и при этом сохранить состояние ремиссии? Попробуем ответить на эти вопросы с помощью обзора данных ряда исследований», – так обозначил тему своего доклада заместитель директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, д.м.н., профессор Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ (Москва).

Докладчик представил результаты Российского национального исследования эффективности и безопасности лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии¹⁵. В открытом многоцентровом исследовании приняли участие 100 взрослых пациентов с исходным индексом DAS28-CPB $6,2 \pm 0,84$ балла, уровнем С-реактивного белка (CRP) $37,1 \pm 34,7$ мг/л. Дизайн исследования предполагал два периода: 1) период лечения (в течение 24 недель терапия адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели), 2) наблюдательный период (в течение 70 дней после введения последней дозы адалимумаба). Через 2 недели терапии у 4% больных отмечалась низкая активность заболевания (DAS28-CPB $\leq 3,2$ балла); на 12-й неделе уже 22% пациентов достигли низкой активности ревматоидного артрита, а 14% – клинической ремиссии (DAS28-CPB $\leq 2,6$ балла); на 24-й неделе – 37 и 25% пациентов соответственно. Авторы пришли к выводу о высокой клинической эффективности адалимумаба у больных ревматоидным артритом с умеренной и высокой активностью болезни и с резистентностью к стандартной терапии при удовлетворительной безопасности биологической терапии.

Исследование – регистр DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study), в котором впервые в условиях реальной клинической практики применялся принцип T2T для достижения ремиссии у пациентов с ранним ревматоидным артритом (n=534), продемонстрирова-



Профессор Д.Е. Каратеев

ло впечатляющие результаты: за 6 месяцев терапии 47% пациентов достигли ремиссии по показателю DAS28, 32% – по более строгим критериям ACR, а через 12 месяцев – 58 и 46% соответственно¹⁶.

Таким образом, как минимум для половины больных ревматоидным артритом достижение состояния ремиссии представляется вполне реалистичной задачей при условии правильного подбора терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. При этом, как показывают, в частности, данные исследования COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept in early rheumatoid arthritis), речь идет о достижении так называемой полной ремиссии, то есть клинической, функциональной и рентгенологической¹⁷.

Каковы возможности современной фармакотерапии в отношении поддержания ремиссии? Для ответа на этот вопрос было проведено несколько длительных исследований. Так, данные американского исследования, в котором 194 пациента с ранним и 217 пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом в течение 10 лет получали этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю, свидетельствуют о длительности эффекта биологической терапии у значительного количества пациентов: клиническая ремиссия по критериям DAS28 сохранялась у 42% пациентов с ранним и у 29% с длительно текущим ревматоидным артритом через 10 лет терапии¹⁸. В европейском исследовании FIN-RACo (FINnish Rheumatoid Arthritis Combination therapy trial), в котором участвовали 199 пациентов с ранним активным ревматоидным артритом, 87% продемонстрировали отсутствие прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенографии через 11 лет биологи-

ревматология



Как минимум для половины больных ревматоидным артритом достижение состояния ремиссии представляется вполне реалистичной задачей при условии правильного подбора терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

ческой терапии в комбинации с базисными препаратами¹⁹.

Действенность стратегии ранней и интенсивной терапии ревматоидного артрита для достижения и поддержания полного контроля заболевания была подтверждена результатами продленных фаз исследований PREMIER и DE019. В исследовании PREMIER через 8 лет терапии в 2 раза больше пациентов с ранним ревматоидным артритом, получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата в течение первых 2 лет и продолживших эту терапию, достигли полного контроля заболевания по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом в первые 2 года (27,7 и 14,6% соответственно)⁵. По данным продленной фазы исследования DE019, 27,6% с длительно текущим ревматоидным артритом, получавших комбинацию «адалимумаб + метотрексат», поддерживали полный контроль заболевания в течение 10 лет в сравнении с 11% пациентов на монотерапии метотрексатом в первый год исследования, а затем переведенных на комбинацию «адалимумаб + метотрексат»⁷. «Эти данные свидетельствуют о необходимости и важности интенсивного воздействия на патологический процесс на самой ранней стадии заболевания. Более интенсивное воздействие означает лучшие долговременные результаты», – отметил профессор Д.Е. Каратеев.

Можно ли рассчитывать на сохранение ремиссии после отмены ГИБП? Результаты таких исследований, как HONOR²⁰, ADMIRE²¹, DOSERA²², OPTION²³,

показывают, что отмена биологической терапии при длительно текущем ревматоидном артрите сопряжена с большой вероятностью утраты клинической ремиссии. Однако у большинства пациентов с ранним ревматоидным артритом при ранней индукции ремиссии возможно ее сохранение после отмены биологической терапии при условии, что терапия проводилась комбинацией ГИБП и метотрексата (данные исследования OPTIMA)⁹.

Завершая свое выступление, профессор Д.Е. Каратеев выразил свое мнение о том, что для врачей-ревматологов главными факторами являются число припухших суставов, оценка активности ревматоидного артрита по критерию DAS28, оценка активности заболевания по визуальной аналоговой шкале, прогрессирование эрозивного процесса за последний год и активность ревматоидного артрита в динамике за 3 месяца. А пациенты ключевыми моментами считают текущий функциональный статус, мотивацию к улучшению состояния, доверие врачу-ревматологу, удовлетворенность терапией в настоящий момент времени и число болезненных суставов. Сближение позиций врача и пациента – единственно правильный путь к преодолению разрыва между сегодняшним статусом пациента с ревматоидным артритом и возможностями контроля заболевания, которые предоставляет современная медицина. Итак, сегодня представляется вполне реальным:

- ✓ достижение полного контроля заболевания у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим ревматоидным артритом;
- ✓ длительное (не менее 10 лет) поддержание полного контроля заболевания:
 - наиболее вероятно на комбинации ГИБП и метотрексата;
 - прекращение приема ГИБП у пациентов с длительно текущим ревматоидным артритом связано с высоким риском утраты ремиссии;
- ✓ безбиологическая ремиссия – наиболее вероятна у пациентов с очень ранним ревматоидным артритом в том случае, если индукция ремиссии проводилась комбинацией ГИБП и метотрексата;
- ✓ повышение эффективности лечения, для чего необходимо учитывать мнение пациента.

¹⁹ Rantalaiho V., Korpela M., Laasonen L. et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12. № 3. P. R122.

²⁰ Tanaka Y., Hirata S., Fukuyo S. et al. Discontinuation of adalimumab without functional and radiographic damage progression after achieving sustained remission in patients with rheumatoid arthritis (the HONOR study): 1-year results // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 771.

²¹ Chatzidionysiou K., Turesson C., Telemann A. et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 776.

²² Van Vollenhoven R.F., Østergaard M., Leirisalo-Repo M. et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. L10.

²³ Vargas-Serafin C., Aguilar-Lozano L., Padilla-Ibarra J. et al. Clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in rheumatoid arthritis patients // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 446 and poster.



Сателлитный симпозиум компании “AbbVie”

Первая заповедь врача – не навреди!

Аспектам безопасности терапии адалимумабом (Хумира®) был посвящен доклад заведующего отделением нефрологии, ревматологии и иммунологии ЦКБ Управления делами Президента РФ, д.м.н., профессора Андрея Викторовича ГОРДЕЕВА (Москва). На сегодняшний день из всех ГИБП именно в отношении адалимумаба имеются самые крупные в мире базы данных по безопасности – 71 исследование, которым охвачено более 23 тысяч пациентов, 12-летний период наблюдений, палитра из шести нозологий (ревматоидный артрит, ювенильный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона). Исследователи изучали влияние адалимумаба на развитие оппортунистических инфекций, активного туберкулеза, серьезных инфекций, демиелинизирующих состояний, волчаночно-подобного синдрома, хроническую сердечную недостаточность, псориаза, разных видов рака²⁴.

Накопленный за 1997–2010 гг. клинический материал свидетельствует о низкой частоте – <0,1 случая на 100 пациентов в год – развития серьезных оппортунистических инфекций на фоне терапии адалимумабом в целом; при этом при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите и псориазе не было отмечено ни одного случая развития какой-либо оппортунистической инфекции²⁴. Считается, что ингибиторы ФНО-альфа могут приводить к активации латентно существующей туберкулезной инфекции. Однако, как показывают данные исследований, после изменения методологического подхода к отбору и ведению таких пациентов, внедрения процедуры скрининга частота активного туберкулеза на фоне терапии адалимумабом значительно снижается – 1,5 случая на 100 пациентов в год в 1999 г., 0,29 – в 2009 г. и 0,2 – в 2012 г.²⁵.

Отмечалась и низкая частота развития таких серьезных инфекций, как целлюлит, пневмония, аппендицит, инфекция мочевых путей, абсцесс желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гастроэнтерит и опоясывающий герпес – совокупный показатель частоты всех перечисленных инфекций составил >0,2 случая на 100 пациентов в год. Как правило, абсцесс ЖКТ и гастроэнтерит развивались у пациентов с болезнью Крона. Важно, что в 70%



Профессор А.В. Гордеев

случаев развития серьезных инфекций пациенты продолжали терапию адалимумабом. Чаще всего препарат отменялся при болезни Крона и ревматоидном артрите. Наиболее частыми причинами для отмены служили тяжелые пневмонии, бактериальные артриты и абсцессы ЖКТ²⁴.

Изучалась безопасность адалимумаба и у особых категорий пациентов. С практической точки зрения наибольшее значение имеют данные о безопасности терапии адалимумабом у пациентов пожилого возраста. «В России 30% всех дебютов ревматоидного артрита приходится именно на пожилых людей. А возраст дебюта заболевания является самостоятельным предиктором быстрого рентгенологического прогрессирования. Распространенность ревматоидного артрита в 1,5–2 раза выше в популяции пожилых, нежели в общей популяции», – привел статистику профессор А.В. Гордеев. S. Schneeweiss и соавт. изучали безопасность терапии ингибиторами ФНО-альфа в сравнении с терапией метотрексатом и глюкокортикостероидами у 15 597 больных ревматоидным артритом в возрасте старше 65 лет. Оказалось, что частота госпитализаций на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом была сопоставимой²⁶. «Иными словами, использование адалимумаба не опаснее, чем использование нашего “золотого стандарта”, а максимально опасным

²⁴ Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B. et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 4. P. 517–524.

²⁵ Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. Suppl. 2009. Vol. 82. P. 25–32.

²⁶ Schneeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M.E. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 6. P. 1754–1764.



Анализ данных 71 рандомизированного клинического исследования, в которых в общей сложности приняли участие свыше 23 тысяч пациентов, показал, что адалимумаб имеет благоприятный профиль безопасности, особенно в отношении развития серьезных побочных эффектов, связанных с терапией ГИБП.

представляется злоупотребление глюкокортикостероидами», – уточнил докладчик.

В ходе длительных исследований частота развития волчаночно-подобного синдрома, демиелинизирующих состояний, возникновения или обострения псориаза на фоне терапии адалимумабом была низкой и составила <0,1 на 100 пациентов в год, не было выявлено ни одного случая прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии²⁴.

За весь период наблюдения (свыше 12 лет) заболеваемость всеми злокачественными новообразованиями на фоне терапии адалимумабом соответствовала таковой в общей популяции^{27, 28, 29}. Срок возникновения первой опухоли не зависел от нозологии и был стабилен за весь период наблюдения²⁹. Имело место

Заключение

Адалимумаб (Хумира®) является генно-инженерным биологическим препаратом, представляющим собой полностью идентичное человеческому рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО-альфа. Благодаря особенностям своей структуры Хумира® характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Обширная доказательная база подтверждает и высокую эффективность препарата, выражающуюся в уменьшении клинических

небольшое, но статистически значимое увеличение риска развития немеланомного рака кожи при терапии адалимумабом у больных ревматоидным артритом, псориазом и болезнью Крона^{27, 29}.

«Смертность среди пациентов, получавших терапию адалимумабом, не превышала таковую в общей популяции в целом, а среди пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориазом этот показатель был ниже популяционного. Контролируемое адалимумабом воспаление снижает риск смерти, вероятнее всего, за счет сердечно-сосудистых заболеваний и стероидсберегающего эффекта», – комментирует профессор А.В. Гордеев. Способность ингибиторов ФНО-альфа снижать частоту развития инфарктов, острого нарушения мозгового кровообращения, всех сердечно-сосудистых заболеваний и риск смерти от них считается класс-специфической характеристикой³⁰.

В конце своего выступления профессор А.В. Гордеев привел основные результаты метаанализа исследований по оценке побочных эффектов всех ГИБП, проведенного в рамках Кохрановского сотрудничества³¹. Анализ данных 163 рандомизированных клинических исследований, в которых в общей сложности приняли участие свыше 50 тысяч пациентов, показал благоприятный профиль безопасности ГИБП, включая адалимумаб. Данные 71 глобального исследования по адалимумабу у более чем 23 тысяч пациентов подтвердили надежный профиль безопасности адалимумаба²⁴.

проявлений ревматоидного артрита, замедлении структурных поражений суставов, улучшении функции суставов, что приводит к достижению ремиссии у большинства больных. Более чем десятилетний опыт применения препарата Хумира® для лечения больных ревматоидным артритом во многих странах мира, в том числе пятилетний опыт в России, дает основание утверждать, что Хумира® является высокоэффективным и безопасным ГИБП, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости стандартной терапии или других ингибиторов ФНО-альфа. ☺

²⁷ Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 12. P. 1863–1869.

²⁸ Mariette X., Matucci-Cerinic M., Pavelka K. et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1895–1904.

²⁹ Mercer L.K., Green A.C., Galloway J.B. et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 6. P. 869–887.

³⁰ Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J. et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review // Rheumatology (Oxford). 2011. Vol. 50. № 3. P. 518–531.

³¹ Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 2. CD008794.