



# Мультиморбидная среда обитания: адалimumаб в лечении пациентов с ревматическими и другими сопутствующими заболеваниями



*В последнее время концепция мультиморбидности вызывает все больший интерес медицинского сообщества. Именно поэтому ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович ГОРДЕЕВ в своем выступлении на семинаре, организованном в рамках XV юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (Санкт-Петербург, 18 сентября 2015 г.), сделал акцент на возможностях адалimumаба в лечении пациентов с ревматическими и другими сопутствующими заболеваниями.*

**В** настоящее время становится очевидным, что необходимо лечить не ревматоидный артрит (РА), а пациента с РА. Для реализации этой задачи специалисты ведут работу в двух направлениях. Первое – разработка новых препаратов и схем терапии для достижения длительной ремиссии заболевания. Так, благодаря генной инженерии был создан препарат адалimumаб. Второе направление – улучшение качества жизни больного, которое зависит не только от достижения ремиссии РА, но и от наличия и течения сопутствующих заболеваний. Каждое следую-

щее сопутствующее заболевание ухудшает качество жизни пациентов в геометрической прогрессии, несмотря на ремиссию РА (рис. 1)<sup>1</sup>.

Так, у больных при наличии только РА в состоянии ремиссии индекс MD-HAQ (Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire – многомерный опросник оценки здоровья) равен 0,27 балла, а при сочетании РА с четырьмя и более сопутствующими заболеваниями индекс составляет уже 0,78 балла. При этом наибольший риск связан с состояниями, определяющими организ-

менный дисметаболизм. К ним относятся хроническая болезнь почек, гепатопатии, ожирение, инсулинорезистентность, гиперурикемия, анемия, атеросклероз, поражение легких, инфекции, депрессия и возраст.

Поскольку наличие мультиморбидности, или пула приобретенных хронических состояний, типично для больных РА, использование адалimumаба предполагает его внедрение в мультиморбидную среду организма. В этой связи очень важным представляется вопрос взаимодействия лекарства и организма.

<sup>1</sup> Iannaccone C.K., Lee Y.C., Cui J. et al. Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study // Rheumatology (Oxford). 2011. Vol. 50. № 1. P. 40–46.



«Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний»

С практической точки зрения большое значение имеют данные об эффективности и безопасности лечения адалимумабом пациентов пожилого возраста. Установлена сопоставимая эффективность и переносимость терапии адалимумабом как у пожилых пациентов (> 65 лет), так и у молодых (< 65 лет)<sup>2</sup>. Анализ результатов четырех двойных слепых рандомизированных контролируемых и пяти открытых исследований также позволил сделать вывод о том, что адалимумаб одинаково безопасен у пациентов разного возраста<sup>3</sup>.

Однако у пациентов старше 65 лет применять препарат следует с осторожностью, поскольку в данной возрастной группе частота возникновения серьезных инфекций оказалась выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Профессор А.В. Гордеев еще раз подчеркнул, что различий в эффективности терапии в группах не выявлено и корректировки дозы препарата не требовалось<sup>4</sup>.

Не менее важным представляется влияние адалимумаба на метаболизм глюкозы. Известно, что фактор некроза опухоли (ФНО) способен ингибировать аутофосфорилирование инсулиновых рецепторов, индуцировать развитие инсулинорезистентности, угнетать экспрессию белкового переносчика глюкозы, стимулировать липолиз, увеличивая содержание жирных кислот. В исследовании, посвященном оценке влияния анти-ФНО-терапии на метаболизм глюкозы у больных анкилозирующим спондилоар-

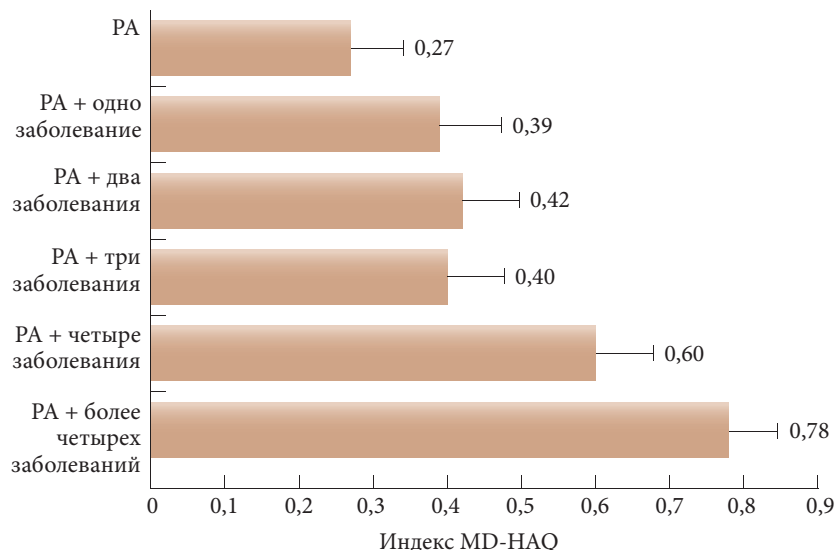


Рис. 1. Качество жизни пациентов с РА (в период ремиссии) при отсутствии или наличии сопутствующих заболеваний

тритом (АС), псориатическим артритом (ПсА) и ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), показано, что адалимумаб эффективно снижает воспаление, не воздействуя при этом на метаболизм глюкозы (рис. 2)<sup>5</sup>. Другое исследование было посвящено влиянию адалимумаба на инсулинорезистентность, бета-клетки поджелудочной железы и активацию инсулина у больных РА (по сравнению с абатацептом)<sup>6</sup>. На фоне приема адалимумаба у пациентов с высокими показателями инсулинорезистентности статистически более значимо, чем на фоне приема абатацепта, снижались инсулинорезистентность, уровень глюкозы и инсулина в крови, улучшалась функция бета-клеток поджелудочной железы. Продemonстрировано также, что анти-ФНО-терапия

тормозит образование рецептора инсулина I Ser312.

Доказан эффект ингибиторов ФНО-α в отношении липидного профиля. Так, на фоне терапии увеличилось содержание общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, при этом не изменились атерогенный индекс и уровень липопротеинов низкой плотности. Кроме того, ингибиторы ФНО-α способствовали аккумуляции жира (подкожного и висцерального). Предполагают, что препараты данной группы способны снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний благодаря противовоспалительному действию.

Наличие собственного антиатерогенного эффекта отличает адалимумаб от других ингибиторов ФНО-α. Адалимумаб ингибирует аккумуляцию хо-

<sup>2</sup> Genevay S., Finckh A., Ciurea A. et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 57. № 4. P. 679–685.

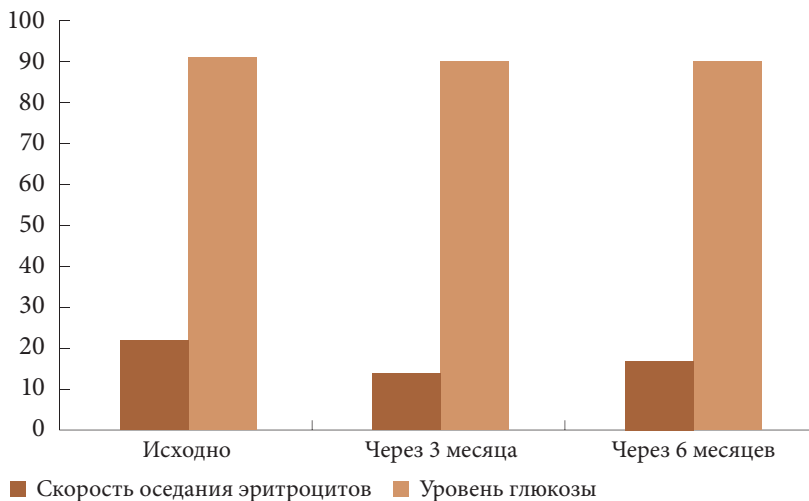
<sup>3</sup> Ornetti P., Chevillotte H., Zerrak A., Maillefert J.F. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for rheumatoid and other inflammatory arthropathies: update on safety in older patients // Drugs Aging. 2006. Vol. 23. № 11. P. 855–860.

<sup>4</sup> Инструкция по применению препарата Хумира // www.vidal.ru.

<sup>5</sup> Da Silva B.S., Bonfá E., de Moraes J.C. et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis // Biologicals. 2010. Vol. 38. № 5. P. 567–569.

<sup>6</sup> Stgakis I., Bertsias G., Karvounaris S. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance // Arthritis Res. Ther. 2012. Vol. 14. № 3. P. R141.

ревматология



■ Скорость оседания эритроцитов ■ Уровень глюкозы

Рис. 2. Влияние анти-ФНО-терапии на метаболизм глюкозы у больных АС, ПсА и ЮИА

лестерина и блокирует мембранный ФНО- $\alpha$ , когда имеет место воспалительный процесс в виде активного РА или нестабильность атеросклеротических бляшек<sup>7</sup>.

Роль ФНО- $\alpha$  в патогенезе неалкогольного жирового гепатита определяется его способностью влиять на инсулинорезистентность, воспаление и апоптоз. Экспрессия ФНО- $\alpha$  коррелирует с фиброзом печени. Доказан положительный эффект адалимумаба на неалкогольный фиброз печени (рис. 3)<sup>8</sup>.

Результаты исследования по оценке терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  больных АС показали отсутствие гепатотоксичности на фоне терапии адалимумабом. Так, несмотря на большую продолжительность те-

рапии (12 месяцев), показатели аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы не превышали нормальных значений<sup>9</sup>.

Считается, что применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  может приводить к развитию таких осложнений, как гранулематозные (туберкулез, гистоплазмоз, криптококкоз) и бактериальные инфекции, неинфекционные гранулематозные заболевания, легочные узлы, интерстициальные/фиброзные поражения, аутоиммунные заболевания легких. Ингибиторы ФНО- $\alpha$ , действительно, чаще и прогностически менее благоприятно влияют на легкие, чем синтетические базисные противовоспалительные препараты. Однако результаты канадского исследования продемонстрировали, что

частота смертей среди больных РА с предшествующим интерстициальным поражением легких в группе ингибиторов ФНО- $\alpha$  составила 2,8%, в группе болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов – 1,9%<sup>10</sup>. Указанные различия не были статистически значимыми.

В гораздо меньшей степени неблагоприятное воздействие на легкие оказывает адалимумаб. По данным исследования BIOGEAS (1990–2010 гг.), адалимумаб в 10 раз реже приводит к интерстициальному поражению легких, чем этанерцепт и инфликсимаб<sup>11</sup>. Безопасность и клиническая эффективность адалимумаба изучались на модели развития бронхиальной астмы у животных. В патогенезе заболевания важная роль принадлежит ФНО- $\alpha$ : от констрикции гладкой мускулатуры до эозинофилии. При бронхиальной астме наблюдаются перибронхиальное периваскулярное воспаление, утолщенные и воспаленные альвеолы. На фоне лечения адалимумабом у животных с индуцированной бронхиальной астмой данные проявления отсутствовали. Адалимумаб достоверно уменьшал гипертрофию и отек перибронхиальной гладкой мускулатуры, клеточную инфильтрацию, легочный счет ( $p = 0,003$ )<sup>12</sup>. Оценивалось влияние адалимумаба и на риск развития различных видов рака, а также его рецидивов. Был сделан вывод: заболеваемость разными видами рака на фоне те-

<sup>7</sup> Ronda N., Greco D., Adorni M.P. et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 5. P. 1155–1164.

<sup>8</sup> Schramm C., Schneider A., Marx A., Lohse A.W. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH) // *Z. Gastroenterol.* 2008. Vol. 46. № 12. P. 1369–1371.

<sup>9</sup> Capkin E., Karkucak M., Cosar A.M. et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF inhibitors does not have adverse effect on results of liver function tests: a longitudinal study // *Int. J. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 18. № 5. P. 548–552.

<sup>10</sup> Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 6. P. 1086–1091.

<sup>11</sup> Perez-Alvarez R., Perez-de-Lis M., Diaz-Lagares C. et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases // *Semin. Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 41. № 2. P. 256–264.

<sup>12</sup> Catal F., Mete E., Tayman C. et al. A human monoclonal anti-TNF alpha antibody (adalimumab) reduces airway inflammation and ameliorates lung histology in a murine model of acute asthma // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015. Vol. 43. № 1. P. 14–18.

ревматология



«Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний»

рапии адалимумабом не отличается от таковой в популяции, за исключением частоты лимфом. Частота развития лимфом была выше у пациентов с РА, получавших адалимумаб, однако не превышала таковую у пациентов с РА, не получавших ингибиторы ФНО. Время возникновения первой опухоли не зависело от ревматологического заболевания и было стабильно за весь период наблюдения<sup>13-15</sup>.

Были отмечены и некоторые особенности – небольшое, но значимое увеличение риска развития немеланомного рака кожи у пациентов с РА, псориазом и болезнью Крона. Риск рецидива «старой» опухоли был статистически не значим. Именно поэтому больные, перенесшие радикальную операцию и химиотерапию, могут принимать препарат, не опасаясь риска рецидива<sup>16</sup>.

Накопленный за 1997–2010 гг. клинический материал (более 23 458 пациентов) свидетельствует о низкой частоте (менее 0,1 случая на 100 пациенто-лет) развития серьезных оппортунистических инфекций на фоне терапии адалимумабом.

Так, кандидозный эзофагит зафиксирован в трех случаях. На кандидозный сепсис, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, цитомегаловирусную инфекцию, нокардиоз, опоясывающий лишай приходится по два случая<sup>17</sup>. Грибковая ин-

фекция при приеме адалимумаба развивалась реже, чем при приеме этанерцепта и инфликсимаба.

В ряде работ продемонстрирована возможность применения адалимумаба у больных с предтерминальной и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности<sup>18</sup>.

Исследований применения адалимумаба у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не проводилось. Однако при клинических испытаниях другого ингибитора ФНО наблюдалось повышение количества нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, включая развитие и прогрессирование ХСН. Случаи прогрессирования ХСН описывались также у пациентов, принимавших адалимумаб. Именно поэтому пациентам с сердечной недостаточностью следует с осторожностью назначать адалимумаб и регулярно проводить мониторинг их состояния<sup>4</sup>. Получены данные о применении препарата пациентами со вторичным амилоидозом и фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), резистентными к традиционной терапии. У 40% пациентов с ФСГС на фоне 16-месячной терапии адалимумабом сохранялась неизменной скорость клубочковой фильтрации и в два раза уменьшилась протеинурия<sup>19</sup>. Анализ литературы показывает, что лечение адалимумабом сни-

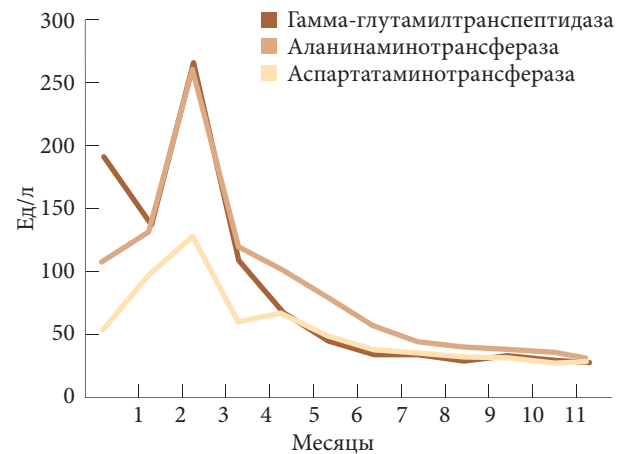


Рис. 3. Нормализация печеночного цитолиза на фоне терапии адалимумабом

жает уровень депрессии и улучшает качество жизни больных<sup>20</sup>. Так, через 12 недель у пациентов с ПсА в группе адалимумаба выраженность депрессии по шкале Зунга снизилась практически на 6 баллов, в группе плацебо – примерно на 2 балла ( $p = 0,001$ ). Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что мультиморбидность для адалимумаба действительно является средней обитания. Обширная доказательная база подтверждает не только высокую эффективность препарата, но и благоприятный профиль безопасности у больных с различными ревматическими заболеваниями, обремененных большим спектром сопутствующих состояний. ☺

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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. 869–874.

<sup>16</sup> Strangfeld A., Hiese F., Rau R. et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12. № 1. P. R5.

<sup>17</sup> Tsiodras S., Samonis G., Boumpas D.T., Kontoyiannis D.P. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83. № 2. P. 181–194.

<sup>18</sup> Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis // Rheumatol. Int. 2012. Vol. 32. № 6. P. 1785–1787.

<sup>19</sup> Joy M.S., Gipson D.S., Powell L. et al. Phase 1 trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 55. № 1. P. 50–60.

<sup>20</sup> Zung W.W. A Self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiatry. 1965. Vol. 12. P. 63–70.