

Новые возможности терапии ревматоидного артрита: российский опыт применения цертолизумаба пэгولا

Д.Е. Каратеев¹, Е.Л. Насонов¹, Л.Н. Денисов¹,
М.Л. Станислав¹, Е.Ю. Панасюк¹, И.А. Андрианова¹, В.И. Мазуров², Е.С. Жугрова²,
Ю.П. Успенский², Л.Н. Белоусова², Е.П. Иливанова³, Г.К. Мациевская⁴, Г.П. Арутюнов⁵,
К.А. Лыткина⁵, Р.С. Сайковский⁶, В.Н. Ардашев⁷, Е.В. Жилыев⁸, Н.И. Коршунов⁹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» Российской академии медицинских наук;
²Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова;
³Ленинградская областная клиническая больница; ⁴Клиническая ревматологическая больница №25, Санкт-Петербург; ⁵Городская клиническая больница №4, Москва; ⁶ФГУЗ Клиническая больница №83 ФМБА, Москва; ⁷ЦКБ РАМН; ⁸Главный госпиталь МВД, Москва; ⁹Областная клиническая больница, Ярославль

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ²I.I. Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy; ³Leningrad Regional Clinical Hospital; ⁴Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg; ⁵City Clinical Hospital Four, Moscow; ⁶Clinical Hospital Eighty-Three, Federal Biomedical Agency, Moscow; ⁷Central Clinical Hospital, Russian Academy of Medical Sciences; ⁸Main Hospital, Ministry of Internal Affairs, Moscow; ⁹Regional Clinical Hospital, Yaroslavl

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев karateev@irramn.ru
Contact: Dmitry Evgenyevich Karateyev karateev@irramn.ru
Поступила 01.12.2011

Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) — новый препарат из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α). Эффективность и безопасность ЦЗП при ревматоидном артрите (РА) изучались в международных рандомизированных клинических исследованиях RAPID 1 (52-недельное) и RAPID 2 (24-недельное), в которых изучалось применение ЦЗП в сочетании с метотрексатом (МТ) у больных активным РА с резистентностью к МТ. В исследованиях RAPID 1 и RAPID 2 российские пациенты составляли значительную долю от общего числа больных (11,8 и 18,4% соответственно), включая длительные открытые фазы. Результаты применения ЦЗП у российских больных в исследованиях серии RAPID показали высокую стабильность ответа на лечение, быстрое развитие клинического эффекта и возможность прогнозирования ответа на терапию в течение первых 12 нед, а также низкую частоту локальных постинъекционных реакций.

Ключевые слова: цертолизумаба пэгол, ревматоидный артрит, рандомизированное клиническое исследование, RAPID 1, RAPID 2

NEW TREATMENT POSSIBILITIES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: THE RUSSIAN EXPERIENCE IN USING CERTOLIZUMAB PEGOL

D.E. Karateev¹, E.L. Nasonov¹, L.N. Denisov¹, M.L. Stanislav¹, E.Yu. Panasyuk¹, I.A. Andrianova¹, V.I. Mazurov²,
E.S. Zhugrova², Yu.P. Uspensky², L.N. Belousova², E.P. Ilivanova³, G.K. Matsiyevskaya⁴, G.P. Aurtunov⁵,
K.A. Lytkina⁵, R.S. Saikovsky⁶, V.N. Ardashev⁷, E.V. Zhilyaev⁸, N.I. Korshunov⁹

Certolizumab pegol (CZP) is a new drug from the group of tumor necrosis factor α inhibitors. The efficacy and safety CZP in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) have been studied in the international 52-week RAPID-1 and 24-week RAPID-2 clinical trials that studied the use of CZP in combination with methotrexate (MTX) in patients with active RA unresponsive to MTX. The study populations of the RAPID 1 and RAPID 2 trials constituted the major portion of Russian patients (11.8 and 18.4%, respectively), including that in the prolonged open-labeled phases. The results of using CZP in Russian patients in the RAPID trials showed that they displayed a highly stable response to treatment and a rapidly developing clinical effect, that a therapy response could be predicted in the first 12 weeks, and that the incidence of local postinjection reactions was low.

Key words: certolizumab pegol, rheumatoid arthritis, randomized clinical trial, RAPID 1, RAPID 2

При ревматоидном артрите (РА) наблюдаются ранняя инвалидизация и уменьшение продолжительности жизни на 3–7 лет по сравнению с общей популяцией [1–3], что обуславливает особое значение быстрого и эффективного подавления воспалительного процесса. Одним из четырех главных принципов ведения больных РА, отраженных в международной программе Treat to target (T2T — «Лечение до достижения цели») [4, 5], является подавление воспаления как важнейший способ достижения целей терапии — обеспечения максимально продолжительного сохранения высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Поэтому важнейшим компонентом прогресса в лечении РА стало внедрение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Комбинация ГИБП с традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) продемонстрировала недостижимую ранее эффективность при тяжелых формах РА и заставила пересмотреть цели терапии, поставив новую задачу — достижение клинической ремиссии у большинства пациентов [6–8].

Наиболее широко представленным, активно применяющимся и хорошо изученным классом ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α). Этот провоспалительный цитокин рассматривается как ключевой при целом ряде воспалительных ревматических болезней [9]. В настоящее время в России зарегистрированы 4 препарата из группы ингибиторов ФНО α , различающиеся структурой и некоторыми особенностями механизмов действия [10].

Цертолизумаба пэгол: характеристика и особенности

Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) — новый препарат из группы ингибиторов ФНО α . Формально он относится к группе человеческих моноклональных антител (МАТ), однако содержит не полное МАТ, а только его Fab-фрагмент (антиген-связывающий) и не содержит комплемент-связывающий Fc-фрагмент, который присутствует в комплексном антителе. Таким образом, за счет своей уникальной структуры ЦЗП, в отличие от инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА), не связывает

Таблица 1 Основные характеристики больных, включенных в исследования ЦЗП при РА

Характеристика	Исследование, число больных		
	RAPID 1 (n=982)	RAPID 2 (n=619)	FAST 4WARD (n=220)
Возраст, годы*	52,0±11,6	51,9±11,5	53,8±12,2
Пол (% жен.)	83,2	81,6	83,6
Давность болезни, годы*	6,1±4,3	6,2±4,2	9,5
РФ+, %	81,8	76,9	100
Средняя доза МТ, мг/нед	13,6	12,5	—
Среднее число предшествующих БПВП (включая МТ)	2,3	2,2	2,0
ЧБС*	30,7±12,9	30,2±14,0	29,0±13,13
ЧПС*	21,5±9,8	21,0 ±9,8	20,5±9,67
HAQ*	1,7±0,60	1,6±0,59	1,5±0,64
DAS 28-CO3*	6,9±0,8	6,8±0,83	6,3±1,00

Примечание. РФ – ревматоидный фактор, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, HAQ – функциональный индекс Health Assessment Questionnaire, DAS 28-CO3 – Disease Activity Index с использованием CO3.

* – данные представлены в виде $M \pm \delta$.

комплемента. Также ЦЗП не стимулирует дегрануляцию нейтрофилов и апоптоз моноцитов или лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*. Отсутствие Fc-фрагмента может проявляться также отсутствием активации тучных клеток, что имеет важное значение для препарата, вводимого подкожно, поскольку это уменьшает болезненность инъекций и вероятность развития локальных нежелательных эффектов.

Важной особенностью ЦЗП является то, что Fab-фрагмент МАТ в его составе связан с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который существенно меняет фармакокинетику препарата. ПЭГ (макрогол, полиэтиленоксид – ПЭО), молекулярная формула $\text{HO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{OH}$, широко применяется в промышленности, косметологии и фармакологии [11–13]. Физико-химическая трансформация, достигаемая соединением белковой молекулы с ПЭГ, позволяет преодолеть многие из недостатков рекомбинантных белков [14]. Конъюгация Fab-фрагмента с ПЭГ в составе ЦЗП позволила добиться повышения гидрофильности и биодоступности, а также повышения устойчивости к комплементу, нейтрализующим антителам. ПЭГ активно связывает молекулы

воды, что вызывает формирование «водного облака» вокруг модифицированной молекулы «ПЭГ – белок», поэтому ПЭГилированные белки слабо проникают в здоровые ткани и задерживаются в кровеносном русле, накапливаются в воспаленных тканях. Может иметь место транзиторная локальная аналгезия, что может способствовать лучшей переносимости подкожных инъекций.

Таким образом, по своим фармакологическим свойствам (за счет отсутствия Fc-фрагмента и наличия конъюгации с ПЭГ) ЦЗП по сравнению с другими применяемыми подкожно ингибиторами ФНО α характеризуется следующими особенностями:

- лучшая биодоступность;
- достаточно длительный и стабильный период полувыведения;
- преимущественное накопление в воспаленных тканях;
- отсутствие активации комплемента с помощью Fc-фрагмента антитела;
- более значимая устойчивость к нейтрализующим антителам;

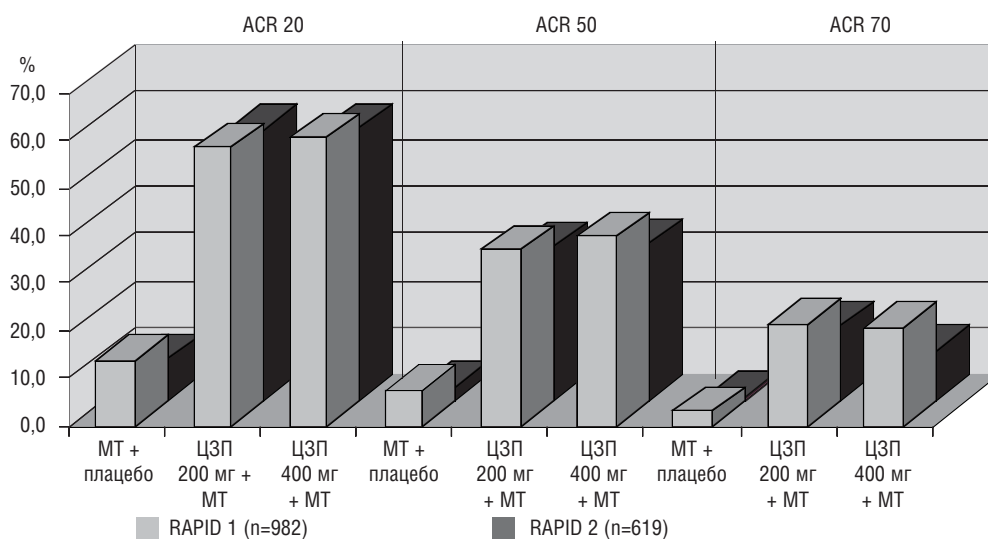


Рис. 1. Ответ на терапию по критериям ACR к 24-й неделе лечения в исследованиях RAPID 1 и RAPID 2

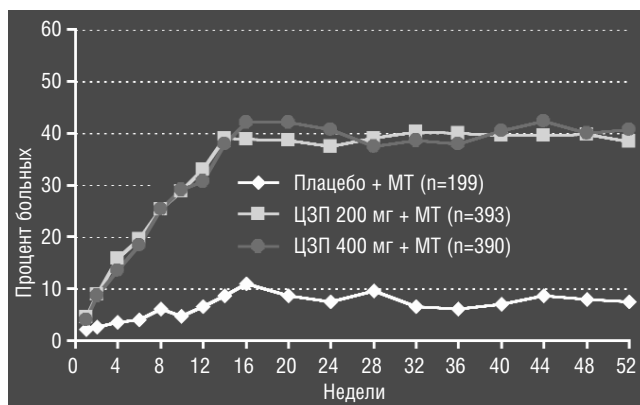


Рис. 2. RAPID 1: ответ на лечение ACR 50 на протяжении исследования

- меньшая вероятность развития локальных постинъекционных нежелательных эффектов.

ЦЗП зарегистрирован для лечения РА средней и высокой активности у взрослых (в виде монотерапии или в комбинации с БПВП). Помимо РА, показанием для применения ЦЗП является болезнь Крона у взрослых со средней тяжести и тяжелой степенью заболевания при неэффективности терапии БПВП.

Эффективность и безопасность ЦЗП при РА изучались в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ). Среди них большой интерес представляют исследования серии RAPID: RAPID 1 (52-недельное, в нем приняли участие 982 больных) [19] и RAPID 2 (24-недельное, включено 619 человек), в которых изучалось применение ЦЗП в сочетании с метотрексатом (МТ) у больных активным РА с резистентностью к МТ, а также исследование FAST4WARD (24-недельное), в котором изучалось применение ЦЗП в сочетании с МТ у больных активным РА с резистентностью к различным БПВП [15–21].

Следует обратить внимание, что в связи с особенностями протокола в исследование RAPID 1 было включено 172 (17,5%) больных [19], а в RAPID 2 – 101 (16%) больной с положительным туберкулиновым тестом (папула ≥ 5 мм) [19, 20].

Исследования RAPID 1 и RAPID 2 после завершения двойной слепой фазы продолжились в открытой фазе, куда были включены как больные, успешно завер-

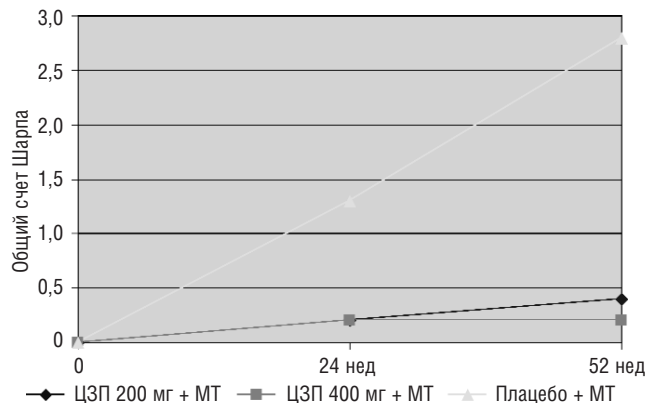


Рис. 3. Прогрессирование рентгенологических изменений в исследовании RAPID 1 к 52-й неделе лечения

шившие весь первый период лечения, так и пациенты, не ответившие на лечение к 12–16-й неделе наблюдения. В открытой фазе все пациенты получали активный препарат.

В РКИ FAST4WARD включались больные активным РА, которые в анамнезе имели неудачную попытку терапии хотя бы одним БПВП. 220 больных были рандомизированы на две группы, одна из которых получала БПВП + ЦЗП 400 мг 1 раз в 4 нед, а другая – БПВП + плацебо.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование RAPID 1, RAPID 2 и FAST4WARD, представлена в табл. 1.

Результаты исследования RAPID 1 показали высокую эффективность лечения комбинацией МТ и ЦЗП в обеих дозировках, существенно превосходящую монотерапию МТ. В исследовании RAPID 1 к 24-й неделе лечения 20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) в группах МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг и в группе монотерапии МТ наблюдалось соответственно в 58,8; 60,0 и 13,6% случаев; 50% улучшение – в 37,1; 39,9 и 7,6%; 70% улучшение – в 21,4; 20,6 и 3% случаев (рис. 1). В исследовании RAPID 2 к 24-й неделе лечения 20% улучшение по критериям ACR в группах МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг и в группе монотерапии МТ было достигнуто в 57,3; 57,6 и 8,7%; 50% улучшение – в 32,5; 33,1 и 3,1%; 70% улучшение – в 15,9; 10,6 и 0,8% случаев соответственно.

Таблица 2 Нежелательные явления (НЯ), наблюдавшиеся в исследовании RAPID 1 (на 100 пациенто-лет)

Характеристика	Плацебо + МТ (n=199)	ЦЗП 200 мг + МТ (n=392)	ЦЗП 400 мг + МТ (n=389)
Экспозиция, пациенто-годы	91,4	303,3	315,2
Любые НЯ	125,9	96,6	94,6
Интенсивность:			
слабая	98,5	80,4	80,6
умеренная	72,2	57,4	56,2
выраженная	14,2	10,5	12,1
Связаны с лекарственным препаратом	54,7	55,1	52,7
Серьезные НЯ	12,0	14,8	15,2
НЯ, приведшие к смерти	1,1	0,66	0,95
НЯ, приведшие к отмене препарата	3,3	5,6	6,98

Практически важным наблюдением было быстрое развитие выраженного клинического улучшения и стойкое его сохранение на протяжении всего периода лечения. Так, выраженный клинический ответ (50% улучшение — ACR 50) в исследовании RAPID 1 развился к 12–16-й неделе терапии и в дальнейшем сохранялся вплоть до 52-й недели (рис. 2). Аналогичная картина наблюдалась и в группах пациентов с другими уровнями клинического ответа, а также в исследовании RAPID 2. В исследовании FAST4WARD также наблюдался быстрый положительный ответ: уже через 1 нед от начала терапии ЦЗП 36,7% пациентов достигли улучшения по критериям ACR, в дальнейшем рост числа ответивших на лечение пациентов наблюдался до 8–12-й недели со стабилизацией достигнутого улучшения в последующем.

Эти наблюдения дают возможность прогнозировать результаты лечения через 6–12 мес в зависимости от ответа на терапию ЦЗП на протяжении первых 12 нед.

Помимо высокой клинической эффективности, исследования ЦЗП продемонстрировали характерную для ингибиторов ФНО способность тормозить прогрессирование суставной деструкции. Так, в исследовании RAPID 1 прогрессирование рентгенологических изменений в кистях и стопах, которое оценивалось по методу Шарпа (рис. 3), практически отсутствовало в группах пациентов, получавших ЦЗП, в то время как больные, получавшие МТ и плацебо, показали наличие заметного ухудшения; различия были статистически достоверны к 24-й и 52-й неделям наблюдения ($p < 0,01$).

Частота и спектр нежелательных явлений (НЯ), наблюдавшихся в исследованиях ЦЗП, в целом соответствовали таковым для других ингибиторов ФНО. Наиболее частыми НЯ были инфекции (включая несколько случаев туберкулеза); также отмечены новообразования и кардиологические осложнения (аритмии, стенокардия). Частота НЯ на 100 пациенто-лет в исследовании RAPID 1 представлена в табл. 2. Следует отметить, что частота серьезных НЯ и НЯ, приведших к отмене препарата, в целом была характерной для всего класса ГИБП.

Особое внимание в исследованиях RAPID 1 и RAPID 2 было уделено анализу локальных НЯ, таких как постинъекционная боль, гиперемия, припухлость, образование гематомы, которые могут наблюдаться при подкожном введении препаратов. В целом частота постинъекционных реакций была низкой; в основном это была болезненность в месте инъекции, впрочем, встречающаяся весьма редко (в исследовании RAPID 1: около 2% против 0% на плацебо, в исследовании RAPID 2: <1% против 0% на плацебо). Не было отмечено различий в частоте НЯ между группами принимавших ЦЗП в дозах 200 и 400 мг.

Российский опыт применения цертолизумаба пэггола при ревматоидном артрите — результаты исследований и обсуждение

В исследованиях RAPID 1 и RAPID 2 российские пациенты составляли значительную долю от общего числа больных (11,8 и 18,4% соответственно).

Российская популяция больных в исследовании RAPID 1 составила 116 человек (84,5% женщин, 15,5% мужчин). Средний возраст больных составил $53,4 \pm 9,8$ года, продолжительность РА — $5,93 \pm 4,30$ года (менее 3 лет — 36,2%). Активность болезни на момент включения в исследование

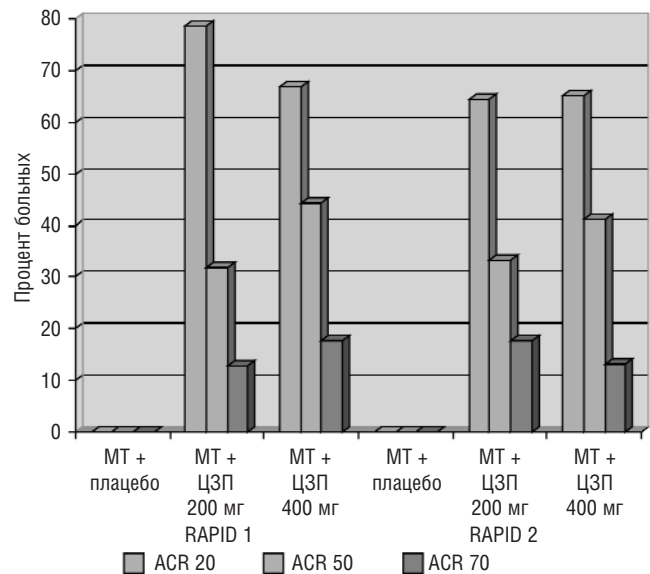


Рис. 4. Ответ на лечение по критериям ACR 20, 50, 70 к 24-й неделе терапии у российских пациентов, принимавших участие в исследованиях RAPID 1 и RAPID 2

дование была высокой — индекс DAS 28 составил 6,8 балла (медиана). Среднее число применявшихся до включения в исследование БПВП было $1,0 \pm 1,1$, средняя доза МТ — $11,1 \pm 2,3$ (от 10 до 25) мг/нед, глюкокортикоиды получали 43,1% пациентов.

Среди российских пациентов успешно завершили исследование 62,9%, в то время как во всей исследовательской группе (982 больных) — 58,2%. При этом недостаточная эффективность ЦЗП в российской группе составила 25,8% (во всей группе — 31,8%), частота НЯ — 7,7% (во всей группе — 4,3%). Завершил исследование только один пациент из группы получавших МТ и плацебо, остальные выбыли: 19 — из-за неэффективности, 1 — из-за НЯ, 1 — из-за отказа далее участвовать в исследовании.

В исследовании RAPID 2 российская популяция больных составила 114 человек (85,05% женщин, 14,95% мужчин). Средний возраст больных составил $50,2 \pm 10,9$ года, продолжительность РА — $5,57 \pm 4,10$ года (менее 3 лет — 36,0%). Отмечалась высокая активность болезни на момент включения в исследование — индекс DAS 28 составил

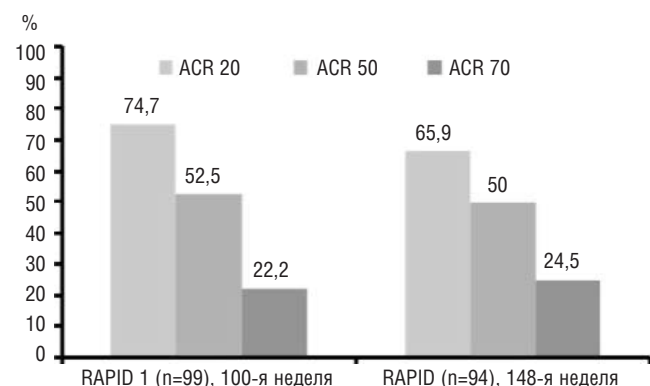


Рис. 5. Результаты терапии ЦЗП и МТ в открытой фазе исследований RAPID 1 и RAPID 2 в российских группах больных к моменту окончания наблюдения

Таблица 3 Частота развития наиболее важных серьезных НЯ в российской популяции больных РА в период применения ЦЗП по результатам открытой фазы исследований RAPID 1 и RAPID 2

Серьезное НЯ	Частота на 100 пациенто-лет	
	RAPID 1 (n=102)	RAPID 2 (n=105)
Туберкулез	0,37	0,37
Все инфекции	—	2,66
Мочевая инфекция	1,51	—
Новообразования	1,49	0,74
Нестабильная стенокардия	0,37	—
Аритмии	0,37	—
Тромбозы	0,37	—

6,8 балла (медиана), как и в подгруппе из протокола RAPID 1. Среднее число применявшихся до включения в исследование БПВП было $1,0 \pm 1,1$, средняя доза МТ — $10,7 \pm 1,9$ (от 10 до 25) мг/нед, глюкокортикоиды получали 47,4% пациентов.

Из российских пациентов 55,3% успешно завершили исследование RAPID 2, в то время как во всей исследовательской группе (619 больных) — 60%. При этом недостаточная эффективность ЦЗП в российской группе составила 38,6% (во всей группе — 34,6%), частота НЯ — 4,4% (во всей группе — 3,1%). Особенностью российской группы пациентов было то, что к 12-й неделе исследования все 23 пациента, получавшие МТ и плацебо, были из исследования: 22 из-за неэффективности, 1 — из-за НЯ.

Российские группы пациентов, участвовавших в исследованиях ЦЗП, в целом демонстрировали те же закономерности развития лечебного эффекта, что общая популяция больных, в некоторых аспектах — даже более резко обозначенные. Так, в исследовании RAPID 1 к 24-й неделе лечения ответ ACR 20 в группах МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг был получен в 78,7 и 66,7% случаев; ACR 50 — в 31,9 и 44,4%; ACR 70 — в 12,8 и 17,8% соответственно. В исследовании RAPID 2 к 24-й неделе лечения ответ ACR 20 в группах МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг был получен в 64,4 и 65,2% случаев; ACR 50 — в 33,3 и 41,3%; ACR 70 — в 17,8 и 13% случаев соответственно. При этом среди российских пациентов, получавших МТ и плацебо в рамках обоих протоколов, ни один не достиг клинического ответа хотя бы на уровне ACR 20 (рис. 4), что можно объяснить достаточно жесткими критериями включения, подразумевавшими высокую воспалительную активность на момент начала исследования.

Параллельно со снижением активности болезни в российских подгруппах из исследований RAPID 1 и RAPID 2 отмечалось торможение развития структурных изменений в суставах кистей и стоп. В подгруппе RAPID 1 в динамике за 52 нед увеличение значения общего модифицированного индекса Шарпа (линейная экстраполяция) в группе МТ + плацебо составило 2,8 балла, в то время как в группах МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг — только 0,4 и 0,2 балла соответственно ($p < 0,001$). В подгруппе RAPID 2 в динамике за 24 нед увеличение значения общего модифицированного индекса Шарпа (также с использованием линейной экстраполяции) в группе МТ + плацебо составило 1,2 балла, в то время как в группах

МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг — 0,2 и 0,4 балла соответственно ($p < 0,003$).

В процессе лечения в обеих подгруппах наблюдалось улучшение функции суставов по индексу HAQ. Необходимо напомнить, что минимальным клинически значимым снижением этого индекса, соответствующим достаточно выраженной положительной динамике способности больного обслуживать себя в повседневной жизни, считается снижение на 0,22 балла. В российской подгруппе исследования RAPID 1 через 52 нед индекс HAQ снизился в группе МТ + плацебо на 0,13 балла (клинически не значимо), в то время как в группах МТ + ЦЗП 200 мг и МТ + ЦЗП 400 мг — на 0,66 и 0,71 балла соответственно ($p < 0,05$). В подгруппе RAPID 2 в динамике за 24 нед индекс HAQ снизился в группе МТ + плацебо на 0,14 балла, а в обеих группах, получавших ЦЗП в разных дозах, — на 0,5 балла ($p < 0,05$).

Интересны результаты длительного применения препарата в открытой фазе. В открытой фазе исследования RAPID 1 (протоколы CDP870-028) участвовали 102 российских больных из нескольких центров, исследования RAPID 2 (протокол CDP870-051) — 105 пациентов. На рис. 5 представлены результаты лечения комбинацией ЦЗП и МТ к моменту окончания наблюдения в открытой фазе обоих исследований: RAPID 1 (99 пациентов, продолжительность наблюдения 100 нед) и RAPID 2 (94 больных, наблюдение в течение 148 нед). Результаты очень близки и демонстрируют стабильное улучшение и сохранение достигнутого эффекта на протяжении длительного периода: 74,7 и 65,9% больных соответственно отвечали критериям ACR 20; 52,5 и 50% — ACR 50; 22,2 и 24,5% — ACR 70.

Продленные фазы РКИ дают ценную информацию в отношении безопасности исследуемого препарата при длительном применении. Частота развития наиболее важных серьезных НЯ в российских группах больных в исследованиях RAPID 1 и RAPID 2 представлена в табл. 3. Наиболее часто наблюдались активация туберкулезной инфекции, новообразования, кардиоваскулярная патология. Таким образом, спектр серьезных НЯ в пролонгированной фазе исследования был близок к характерному в целом для ингибиторов ФНО α . Обращает на себя внимание достаточно высокая частота активации туберкулезной инфекции (0,37 на 100 пациенто-лет) в обоих исследованиях. Возможно, объяснить это можно включением в исследование больных с положительной реакцией Манту согласно критериям исключения [19, 20].

В заключение можно сказать, что ЦЗП показал высокую эффективность при РА, сопоставимую с таковой у других ингибиторов ФНО α , и удовлетворительную переносимость. В исследованиях серии RAPID были выявлены следующие положительные качества ЦЗП:

- высокая стабильность ответа на лечение;
- быстрое развитие клинического эффекта и возможность прогнозирования ответа на терапию в течение первых 12 нед;
- низкая частота локальных постинъекционных реакций.

Особое следует отметить значительный российский опыт применения ЦЗП в рамках исследований RAPID 1 и RAPID 2, подтвердивший лечебные свойства препарата.

Таким образом, клиническое применение ЦЗП в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными для всей этой группы ГИБП, вполне оправданно. Особую ценность представляет наличие значительной группы российских пациентов, получавших ЦЗП в рамках РКИ и открытой фазы исследований. Учитывая меньший, чем для других ингибиторов ФНО α , практический опыт

применения ЦЗП, отсутствие ясности по ряду ключевых вопросов, таких как частота и устойчивость клинической ремиссии, достигаемой при лечении ЦЗП, эффективность в популяции больных ранним РА, риск туберкулезной инфекции и новообразований, необходимо дальнейшее накопление знаний при расширенном назначении препарата, включая организацию регистра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
2. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер арх 2004;5:5–7.
4. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
5. Каратеев Д.Е. Академия ревматологии на российской земле. *Consilium medicum* 2010; экстравыпуск: 3–14.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. *Науч-практич ревматол* 2010;4(прил. 2):27–31.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:163–77.
8. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. *Науч-практич ревматол* 2009;5:4–12.
9. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клин фармакол тер* 2001;1:64–70.
10. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. *Рус мед журн* 2008;16(24):1602–9.
11. <http://ru.wikipedia.org/wiki/>
12. <http://www.prodobavki.com/dobavki/E1521.html>
13. <http://www.farcom-nn.ru/polietilenglicol>
14. Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. *Совр ревматол* 2009;1:67–72.
15. 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. *Arthr Rheum* 2008;58:3319–29.
16. Smolen J., Brzezicki J., Mason D., Kavanaugh A. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):187 and Poster THU0202.
17. Mease D., Mason D., Kavanaugh A. Poster presentation (Abstract 941), ACR Congress, 2007.
18. Fleischmann R., Mason D., Cohen S. *Ann Rheum Dis* 2007;66:(Suppl. II):169.
19. Keystone E.C., van der Heijde D., Mason D. et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):186 and Poster THU0157.
20. 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.
21. Strand V., Smolen J., van Vollenhoven R.F. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:996–1002.