

ИНФОРМАЦИИ

АДАЛИМУМАБ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

(обзор материалов Конгресса EULAR, 2007)

З.С. Алекберова

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Препарат Адалимумаб (АДА), или Хумира, - один из последних представителей класса биологических агентов, все активнее входящий в практику лечения больных ревматоидным артритом (РА). АДА является рекомбинантным моноклональным антителом к фактору некроза опухоли (ФНО)- α , пептидная последовательность которого идентична человеческому IgG1. Он появился на лекарственном рынке позже, чем другие антагонисты ФНО- α , - инфликсимаб (ИНФЛ) и этанерцепт (ЭТА). Поэтому закономерен интерес специалистов к этому более новому биологическому препарату. На последнем ежегодном Европейском Конгрессе ревматологов в Барселоне (13-16 июля 2007 г.) фирмой Abbott был организован отдельный симпозиум "Достижение новых высот: эволюция подходов в лечении ревматоидного артрита", привлечший внимание и ученых-ревматологов, и практических врачей из многих стран. На симпозиуме обсуждались, главным образом, вопросы эффективности и переносимости АДА при РА, в ряде работ - в сравнении с вышеперечисленными более «старыми» ингибиторами ФНО- α .

Один из основных докладчиков на симпозиуме R. van Vollenhoven (Швеция) отметил, что все три препарата из группы ФНО-антагонистов, т. е. АДА, ЭТА и ИНФЛ, способны контролировать симптомы РА и замедлять прогрессирование деструктивного процесса в суставах. Выводы автора базировались на крупных проспективных наблюдениях больных, получавших анти-ФНО-терапию. Так, Британский биологический регистр по ревматологии включает 7000 таких пациентов, Испанский - 4700 и т.д. Автор подчеркнул, что, только основываясь на базе данных больших когорт больных, можно лучше понять профиль риска побочных эффектов биологического лечения, в том числе - отдаленных, и улучшить исходы у больных с воспалительными ревматическими заболеваниями.

Группа авторов (М. Burmester с соавт., Германия) представила 2-х летние результаты многоцентрового исследования эффективности АДА (Хумира) при РА, в котором приняли участие 10 Европейских стран и Австралия. Эффект АДА оценивался по ряду параметров (ACR20/50/70, удовлетворительный и

хороший ответы по критериям EULAR, DAS28 и HAQ) каждые 3 мес в течение первого года лечения и каждые 6 мес в последующем (итоги промежуточного 2-х годовичного этапа проспективного 5-летнего наблюдения подведены к декабрю 2006 г.). В исследование вошли 3406 больных РА (77% жен., ср. возраст - 55 лет), получавших АДА в ср. в течение 411 дней, в большинстве случаев (77%) - в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в основном - МТС. За время наблюдения 218 больных выбыли из исследования, из них 2,4% - из-за побочных реакций и 2,9% - по причине неэффективности препарата. Результаты двухлетнего применения АДА проанализированы у 324 пациентов, из которых 20% улучшение достигнуто у 84%, 50%-64%, 70%-у 38% больных. Удовлетворительный эффект терапии (по критериям EULAR) был установлен в 92% случаев, хороший - в 57%. Средние показатели DAS28 снизились за 2 года на 2,9 баллов, HAQ - на 0,67 баллов соответственно. Авторы обоснованно заключают, что убедительный клинический эффект терапии АДА больных с продвинутыми стадиями РА сохранялся в условиях реальной клинической практики в течение как минимум 2-х лет. При этом подчеркивается хорошая переносимость препарата.

Те же авторы изучили частоту развития ремиссий и достижения минимальной активности болезни (MDA) у больных РА после лечения АДА. Большая когорта больных с активным РА (n=6610, из них 81% жен., ср. возраст - 54 года, ср. длительность болезни - 11 лет, ср. DAS 28= 6,0, ср. HAQ= 1,64 баллов) получали АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед в течение 12 нед (ср. срок лечения - 233 дня, макс. - 96 нед). Эффективность (по DAS28, упрощенному индексу активности - SDAI- и клиническому индексу активности болезни - CDAI), рутинная безопасность лечения оценивались на 2, 6 и 12 нед на фоне терапии АДА и каждые 8 нед после ее прекращения. К моменту последнего обследования 25% пациентов имели ремиссию по критерию DAS 28 (< 2,6 баллов), 16% по SDAI ($\leq 3,3$ баллов), 17% по CDAI ($\leq 2,8$ баллов). Показатель DAS 28 у 31% больных соответствовал MDA ($\leq 2,85$), у 7% исчезли боль

и припухлость суставов и СОЭ снизилась ≤ 10 мм. Предикторами достижения ремиссии явились (по мере убывания): более низкие исходные значения **DAS28** и **HAQ**, **молодой возраст** пациентов, мужской пол, сопутствующая терапия БПВП, низкий уровень СРБ, не более 1-го коморбидного заболевания, неприменение анти-ФНО препаратов в прошлом. Таким образом, АДА способствовал достижению ремиссии или минимальной активности болезни у значительного процента больных РА с большой длительностью болезни.

Ещё в одном длительном рандомизированном исследовании оценена эффективность и безопасность комбинации АДА (40 мг/2 нед) с МТС у больных с большой давностью РА (М.Е. Weinblatt и соавт., США и Канада). 1469 больных получали выше-названное лечение в сроки от 30 дней до 7 лет (в ср. 47 ± 26 мес). Анализ, проведенный по методу Каплана-Майера, показал, что 58% всех больных могли бы продолжать терапию в течение 7 лет. Частота и характер нежелательных побочных эффектов терапии находились в пределах ранее описанных рамок. Так, серьезные инфекции регистрировались с частотой 3,2 случая/100 пациенто-лет. К последнему визиту улучшение по ACR 20, 50 и 70 критериям установлено у 65%, 43% и 26% больных соответственно. Клиническая ремиссия выражалась в достижении уровня **DAS 28 < 2,6 баллов** у 35%, исчезновении боли и припухлости суставов у 24%, снижении величины **HAQ** до 0 у 20% пациентов. Таким образом, и в данной работе были подтверждены достаточно высокая эффективность длительной комбинированной терапии АДА+МТС, как по клиническим, так и по функциональным критериям, и стабильный профиль нежелательных побочных реакций.

В открытом исследовании Е.С. Keystone и соавт. (Канада и США) оценивались рентгенологическое прогрессирование, клиническая эффективность и переносимость 5-ти летней терапии АДА (40 мг/2 нед или 20 мг /нед) +МТС у 419 больных с длительным РА в сравнении с 134 сходными пациентами, получавшими плацебо+МТС. Двое независимых исследователя оценивали рентгенологические данные [общий счет по Sharp (TSS), **количество эрозий (ES)** и **сужение суставной щели (JSN)**] в начале исследования, через 1, 3 и 5 лет. Через 5 лет наблюдение закончили 304 больных, получавших АДА (в среднем — 3,3 года). 249 пациентов из обеих групп были исключены из исследования: 95 — из-за побочных реакций, 28 — из-за отсутствия эффекта или из-за прогрессирования, 81 — вследствие отказа больного от дальнейшего наблюдения, 38 — по другим причинам; 7 больных умерли. Через 5 лет у 66 из 113 (58%) больных, получавших АДА в дозе 40 мг/2 нед, не было обнаружено прогрессирования рентгенологических изменений (по сравнению с исходными) против 34 из 86 (40%) пациентов

из группы плацебо+МТС. Из 219 больных основной группы, закончивших 5-летнее наблюдение, 20%/50%/70% эффект был достигнут соответственно у 75%/58%/35% пациентов. Ремиссия (**DAS28 < 2,6**) зарегистрирована в 45% случаев. Величина **HAQ** снизилась в ср. на 0,22 балла у 77% больных. Частота и спектр побочных реакций не отличались от выявленных при проведении двойных слепых клинических испытаний АДА. Авторы констатируют, что **подключение АДА в течение 5 лет у больных с длительным РА**, ранее неадекватно отвечавших на лечение МТС, позволило добиться контроля над рентгенологическим прогрессированием артрита, сохранить клинический ответ и физическую активность пациентов.

В ходе длительного (2-х годичного) открытого наблюдения авторы из Норвегии (М.Т. Halporn и соавт.) оценили действие АДА на исходы болезни у 505 больных РА, у которых ранее была выявлена неэффективность одного из БПВП. Полученные данные сравнивались с соответствующими показателями у пациентов с РА из национального регистра, находящихся на монотерапии БПВП. Было установлено, что время нахождения больных основной группы на рабочем месте за 24-мес период наблюдения было достоверно большим, чем в группе сравнения. Пациенты, леченные АДА, проявляли также меньшую тенденцию к прекращению трудовой деятельности ($p < 0,001$) и у них достоверно чаще достигалась ремиссия ($p < 0,0005$).

Анализ материалов EULAR 2007 свидетельствует о накоплении данных об эффективности АДА не только у больных с развернутой картиной болезни, но и у пациентов ранним РА. Так, J. Smollen (Австрия) указал на целесообразность раннего применения анти-ФНО-агентов. Сравнив динамику рентгенологических изменений в трёх группах больных (АДА+МТС и монотерапия либо АДА, либо МТС), автор показал, что только комбинированное лечение обеспечивало эффективный контроль над деструкцией суставов (по Sharp score).

На этом же симпозиуме Р. Emery (Англия), отметив факт ранней потери (ограничения) трудоспособности у большого числа больных РА (32-50% становятся нетрудоспособными через 10 лет от начала болезни), подчеркнул необходимость раннего назначения комбинированного лечения, включающего биологические препараты, при этом заболевании. В рандомизированном исследовании прослежено, что назначение АДА и метотрексата (МТС), по сравнению с монотерапией МТС, почти в 2 раза снижает потерю рабочего времени (8,8% против 18,4%) у больных РА. Эти данные, по мнению автора, оправдывают назначение АДА, в том числе — у больных ранним РА, несмотря на высокую себестоимость препарата.

Группа авторов из США, Англии, Швеции (Р. Emery и соавт., исследование PREMIER), про-

анализировали связь между клиническим статусом и рентгенологическим прогрессированием артрита у больных ранним РА (давность 0,7 года), получавших АДА+МТС, по сравнению с монотерапией МТС, в ходе 2-х годовичного испытания АДА (в дозе 40 мг / в 2 нед). Через 104 нед наблюдения было установлено, что терапия АДА+МТС приводила к достоверному, по сравнению с монологением МТС, замедлению прогрессирования деструктивного процесса в суставах (особенно в отношении эрозирования суставов, в меньшей степени - по показателю сужения суставной щели), коррелировавшему с большей клинической эффективностью (по ACR- критериям).

Другая группа исследователей из США (М. Kimel и соавт.) также показала, что комбинированная 2-х годовичная терапия АДА+МТС больных ранним РА (достоверно улучшила физические и психологические показатели здоровья (по опроснику SF-36), приблизив их к популяционному уровню, причем достигнутые результаты сохранялись в течение 2-х лет. Кроме того, комбинированное лечение с использованием АДА оказало заметный позитивный эффект в отношении сохранения работоспособности пациентов.

T. Pincus и соавт. (США) коснулись вопросов оценки активности РА по DAS28 и индексу клинической активности (CDAI) применительно к большим когортам пациентов, включенных в 4 различные клинические исследования АДА. По мнению авторов, эти стандартные критерии, основанные на формальном подсчете числа воспаленных и болезненных суставов, редко используются практически ревматологами. Поэтому авторы предложили так называемый рутинный индекс самооценки исходов РА (RAPID3), включающий три показателя — физическую функцию, боль и глобальную оценку здоровья больным, без необходимости суставного счета. Динамика данного индекса была сопоставлена с изменениями DAS28 и CDAI на фоне лечения АДА у 625 больных РА (контроль составили 678 больных, не получавших ингибиторы ФНО). Установлено, что с помощью индекса RAPID удается столь же эффективно, как по критерию DAS28 и особенно индексу CDAI, отличать изменения, связанные с применением АДА, от произошедших в контрольной группе пациентов. Поэтому авторы считают, что RAPID3 может стать полезным инструментом количественного измерения эффекта терапии у больных РА, включая лечение биологическими агентами, в практике врача-ревматолога.

Не менее важными представляются данные, полученные в рандомизированном мультицентровом исследовании в отношении влияния комбинированной терапии АДА+МТС на трудоспособность больных ранним РА (длительность болезни < 2-х лет) (V. Vejagano и соавт., Великобритания). В период между 16 и 56 нед лечения у 75 больных оцени-

валась работоспособность и потеря последней на фоне АДА+МТС в сравнении с монотерапией МТС (73 пациента). На фоне комбинированной терапии было прослежено достоверное снижение активности болезни (по ACR и DAS28), улучшение функциональной способности и качества жизни (HAQ). Кроме того, показано, что при лечении АДА+МТС уменьшилось количество дней нетрудоспособности и “отодвинулись” сроки стойкой потери способности к труду. Эти результаты, по мнению авторов, обосновывают необходимость раннего назначения АДА и оправдывают высокую себестоимость данного лечения.

Ещё в одной работе с участием 4-х стран (Швеция, США, Италия, Нидерланды) оценивалась производительность труда у больных РА, получавших АДА+МТС по сравнению с находящимися на монотерапии МТС (R. van Vollenhoven и соавт.) (совместное 2-х годовичное исследование PREMIER). От больных (как наемных работников, так и домохозяек) были получены сведения а) о количестве потерянных за анализируемый период из-за болезни рабочих дней; б) о состоянии работоспособности (производительности труда), оцененной по VAS-WORK (от 0 — не страдает до 100 — полная потеря трудоспособности). Результаты исследования показали, что у больных РА, находившихся на комбинированной терапии, независимо от трудового статуса (оплачиваемый работник или домохозяйка) было достоверно меньшим количество потерянных рабочих дней и значительно повысилась производительность труда, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТС.

Своеобразную интерпретацию результатов изучения динамики показателей качества жизни у 50 больных РА, получавших АДА (Хумиру), и ее связь с активностью заболевания представили исследователи из Дании (H. Bliddai и соавт.). Было обнаружено, что у 36 больных, продолжающих лечение АДА в течение года, исходные показатели общего состояния здоровья по SF-36 оказались достоверно лучшими по сравнению с 14-ю выбывшими из исследования - из-за побочных реакций и неэффективности терапии - пациентами. Авторы предположили, что целесообразность и возможность продолжения биологической терапии может определяться не столько объективными показателями активности РА (СРБ, СОЭ, число припухших суставов), сколько тем, в какой степени пациент способен «управлять» своей болезнью.

Важную задачу поставили исследователи из Германии (J. Listing и соавт.) - установить сроки наступления обострения в течение года после отмены анти-ФНО-терапии в связи с развившейся ремиссией. Материал исследования был весьма объемным (3091 пациент), были включены больные с длительно текущим РА из Национального регистра RABBIT (ср. давность болезни - 11,7 лет).

Ср.число ранее применявшихся у этих больных БПВП составляло 3,6. 1214 из них получали ЭТА, 1283 — АДА и 594 — ИНФЛ. Активность болезни оценивалась по DAS28, **ср.величина которого** уменьшилась с 5,8 в начале до 4,1 и 4,0 к 6 и 12 мес лечения соответственно. У 16% больных достигнута ремиссия ($DAS28 < 2,6$) к 12 мес терапии, однако лишь 31 больному в связи с достигнутой ремиссией лечение биологическими агентами было прекращено. По кумулятивной оценке в возобновлении анти-ФНО-терапии нуждались 10,2% больных к 3-му мес, 28,4% — к 6-му мес и 42,8% — к 12-му мес наблюдения. Обострение заболевания зарегистрировано у 53,7% больных к 6-му и у 67,5% — к 12-му мес. Больные вне обострения к 12-му мес наблюдения (всего 9 чел.) продолжали получать либо МТС, либо лефлуномид. В заключении авторы подчёркивают, что больных данной категории, т.е.с тяжёлым течением РА и **неэффективностью** предшествующей терапии БПВП, возможность отмены анти-ФНО-лечения в связи с наступлением ремиссии болезни была редкой.

Данных, касающихся показаний и результатов замены одного анти-ФНО-препарата на другой, крайне мало. Поэтому в этой проблеме остаются неясными многие вопросы, в частности, действительно ли второй препарат часто даёт лучший ответ, чем первый, или их результаты оказываются сходным. В совместном наблюдении ученых из Швеции и Исландии (**R.van Vollenholen и соавт.**) проанализированы результаты такой замены: у 178 больных ИНФЛ был заменен на ЭТА и у 72-ИНФЛ на АДА. Хотя убедительных преимуществ в результатах таких замен отмечено не было, авторы считают, что у некоторых больных они могут оказаться полезными.

В систематическом обзоре авторов из Канады (**M.A.Lopez-Olivo и соавт.**), **обобщивших результаты** 15 исследований из ряда стран Европы и Северной Америки, рассмотрены вопросы клинической эффективности замены одного анти-ФНО-препарата на другой и побочных явлений, связанных с такой заменой. Впечатление о целесообразности в ряде случаев перевода пациента с одного анти-ФНО-агента на другой (при неэффективности первого) пока, по мнению исследователей, не находит окончательного подтверждения из-за недостаточного количества соответствующих достоверных фактов.

В нескольких работах были представлены результаты сопоставления трёх анти-ФНО-препаратов. Так, исследователи из Швейцарии проанализировали сроки и причины отмены лечения среди 1568 больных РА, получавших либо ЭТА, либо АДА, либо ИНФЛ в течение 1997-2006 гг. Среди причин отмены рассматривались как связанные с терапией анти-ФНО побочные эффекты, так и другие ситуации. К первым были отнесены дерматологические,

аллергические реакции, лёгочные осложнения, инфекции и опухоли. Категория других причин отмены включала наступление ремиссии, предпочтения самого больного, неэффективность лечения и беременность. Из 804 эпизодов отмены анти-ФНО-терапии 325 произошли в группе пациентов, получавших ЭТА, 258 — ИНФЛ и 221 — АДА. Ср.время от начала лечения до отмены ингибиторов ФНО составило 29 мес. Риск отмены лечения из-за развития побочных эффектов был достоверно выше при применении ИНФЛ по сравнению с двумя другими препаратами. В то же время АДА ассоциировался с наиболее низким риском отмены лечения вследствие нежелательных эффектов препарата. Различий в частоте прекращения терапии каждым из 3-х биологических препаратов, обусловленного другими, нетоксическими, причинами выявлено не было.

Большим клиническим материалом по применению АДА располагают авторы из Германии (**A.Zink и соавт.**). Лечение в течение 24 мес продолжали 58,5% больных РА, получавших ЭТА ($n=1006$), 57,1% — АДА ($n=1038$) и 43,1% ИНФЛ ($n=485$). Авторы подчёркивают, что при неэффективности одного из биологических агентов возможен переход на другой, а комбинация любого из анти-ФНО-препаратов с МТС или лефлуномидом повышает эффективность лечения.

Важный аспект был затронут в работе испанских авторов (**B.Perez-Zafrilla и соавт.**) **В связи с тем,** что серьезные побочные эффекты анти-ФНО-терапии, которые являются причиной ее прерывания, хорошо изучены, была поставлена цель — идентифицировать и все другие симптомы, ассоциированные с реакцией на препарат, определить время их появления после последнего приёма и «окно риска» по отношению к дате первого введения препарата и выяснить, на какой из 3-х препаратов (ИНФЛ, ЭТА или АДА) они чаще развиваются. Регистр по безопасности биологической терапии в Испании существует с 2001г. В анкету было включено до 30 различных симптомов, связанных с приёмом препаратов. К серьёзным симптомам отнесены те, которые требовали госпитализации больного, а также осложнялись потерей сознания, к острым — те, которые возникали не позднее чем через 2 часа после введения препарата, к замедленным — развившиеся позже, в сроки до 14 дней. В 496 (20%) из 2531 зарегистрированных нежелательных случаев отмечены связанные с лечением реакции: сыпь — у 39,3%, кожный зуд — у 22%, боль в груди — у 13,1%, недомогание — у 12,9%, головокружение — у 11,5%, гипотензия — у 11,5%, тошнота — у 10,1%. У больных, получавших ИНФЛ, в 50% случаев реакции развились во время первых 4-х инфузий, более чем у 20% — после 10-ой инфузии (через 15 мес), в 2-х случаях — через 5 лет терапии. Связанные с лечением ИНФЛ реакции (всего 419) в 6,4% случаев были замедленными, в 7,8% — серьезными;

предварительного скринингового обследования, должны быть отнесены к популяции с длительно существующим высоким риском развития туберкулеза.

Из других неблагоприятных эффектов анти-ФНО-терапии рассматривается риск развития лимфом. Согласно данным биологического регистра Швеции, включавшего за период с 1998 по 2006 гг. 6304 больных РА, получавших лечение ФНО-антагонистами (J. Asking), злокачественная лимфома была выявлена у 15 из них. Данная частота развития лимфом не отличалась от той, которая в целом наблюдается среди больных РА без лечения ингибиторами ФНО. Однако автор подчеркивает необходимость создания системы длительного клинического наблюдения для корректной интерпретации данных, позволяющих оценивать безопасность лекарств.

Не было получены подтверждения в пользу повышенного риска развития лимфом у больных РА на анти-ФНО-терапии в наблюдениях P. Callegani и соавт. (США). В исследование CORONA было включено 10453 больных РА, среди которых число случаев лимфом, зарегистрированных за период 1999-2005 гг. составило 11 (0,057%). При этом частота развития лимфом в группе больных, не получавших ингибиторы ФНО, равнялась 0,097%, среди леченных с помощью биологических агентов - 0,112%, в том числе среди получавших ИНФМ - 0,113%, то есть эти частоты были сопоставимы. Статистический анализ не установил наличия связи между риском развития лимфомы и анти-ФНО-терапией у больных РА.

Многие вопросы, касающиеся механизма действия биологических агентов, остаются неясными. В ряде сообщений, представленных на Конгрессе, анализировалась динамика тех или иных антител, ассоциируемых с РА, на фоне лечения анти-ФНО-препаратами. Так, исследователи из Чили (M. Cuchacovich и соавт.) в сыворотках 70 больных РА, получавших АДА по 40 мг/2 нед в течение 24 нед, определяли содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) до начала терапии и затем на 8, 16 и 24 нед лечения. У 52 (74,3%) из них исходно были обнаружены АЦЦП. Ср. уровень последних достоверно снизился к 24 нед исследования ($p < 0,00069$), но только за счет пациентов, которые имели положительный эффект по ACR20 критериям ($p < 0,00044$). Исходный уровень АЦЦП коррелировал с клиническим ответом на терапию АДА. Авторы делают вывод, что определение АЦЦП может быть полезным при оценке эффективности лечения больных РА, в том числе с помощью АДА.

АЦЦП в качестве серологического маркера при мониторинговании активности заболевания у больных РА, получающих анти-ФНО-терапию, также были исследованы С. Dejaso и соавт. (Австрия). В

исследование было включено 42 пациента, из которых 24 получали АДА, 11 – ИНФЛ и 7 – ЭТА. Через 6 мес лечения этими препаратами снижения уровня АЦЦП (в отличие от предыдущих данных) не отмечено, но при этом уменьшалось содержание ревматоидного фактора IgG, IgM и особенно IgA классов.

Из других серологических исследований можно упомянуть изучение частоты обнаружения и уровня органоспецифических антител: антитканевых транслютаминаз и антитиреоидных антител, – у 20 больных РА, получавших АДА (по 40 мг 1 раз/2 нед подкожно) в сочетании с МТС в течение 6 мес. Авторы работы (F. Atzeni и соавт., Италия,) показали, что уровень этих органоспецифических антител у больных РА был повышен как до начала, так и после лечения анти-ФНО-антагонистом. При этом обнаружались корреляции между IgG и IgA антитканевыми транслютаминазами и антитиреоидными антителами к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Авторы справедливо замечают, что для понимания клинического значения этого феномена необходимо существенное расширение базы данных.

В публикации O. Eckayam и соавт. (Израиль) получили освещение вопросы влияния различных анти-ФНО-препаратов на клеточный апоптоз. Изучен *in vitro* эффект различных концентраций АДА, ЭТА и ИНФЛ на апоптоз фибробластоподобных синовиоцитов, полученных во время операции тотального протезирования сустава у больного ОА. Не останавливаясь на методических деталях работы, следует отметить, что ЭТА, но не ИНФЛ или АДА, индуцировал дозозависимый апоптоз фибробластных клеток. Через 48 часов уровень апоптоза фибробластов при инкубации с 5, 10, 50 и

100 ммоль/мл ЭТА составил 32, 60, 62 и 72% соответственно. Что касается двух других препаратов, то, в соответствии с полученными результатами, их действие оказалось близким к контролю (т. е. апоптозу подвергались не более 22% клеток). Таким образом, в эксперименте было продемонстрировано, что ЭТА отличается по действию на апоптоз фибробластных клеток от АДА и ИНФЛ.

Принципиально важным представляется сообщение D.L. Johnson и соавт. (США) о безопасности АДА для развивающегося плода, применявшегося у женщин с РА на ранних сроках беременности. В Северной Америке существует регистр беременных женщин, получающих лечение по поводу РА, анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Была выделена проспективно прослеженная когорта больных РА, которым в I триместре беременности применялся АДА. Исходы самой беременности у этих пациенток и состояние новорожденных были сопоставимы с таковыми как у больных РА, не получавших АДА, так и у здоровых женщин. Основываясь на предварительных данных, авторы заключают, что у больных РА отсутствует повышенный риск неблагоприятных исходов беременности, ассоциированных с приёмом АДА.

Заключая данный обзор, следует заметить, что в нём освещены лишь некоторые аспекты, касающиеся использования биологических агентов, в первую очередь – АДА, при РА. Но представляется очевидным, что накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что этот относительно новый биологический препарат уверенно занимает своё место, наряду с другими антагонистами ФНО, в лечении больных воспалительными ревматическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

Annual European Congress of Rheumatology. EULAR 2007. Barcelona. 13-16 June 2007. Sci. Abstr. fcts. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66, suppl. 11, 161-196

Поступила 02.09.07