

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования

*Е.Л. Лучихина, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва*

Резюме

Введение: Адалимумаб (Хумира) – моноклональное антитело к ФНО- α , полностью идентичное человеческим антителам, представитель группы ингибиторов ФНО- α , в настоящее время являющихся основными биологическими препаратами для лечения ревматоидного артрита (РА). До последнего времени адалимумаб был мало известен в России.

Материал и методы: В рамках открытого 24-недельного клинического исследования адалимумаба у больных активным РА завершили исследование 24 пациента (2 муж., 22 жен.). Средняя длительность болезни - 6,4 года, 5 больных имели раннюю стадию РА, у всех пациентов индекс DAS28 был более 5,1 балла, в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность основных БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), глюкокортикоидов. Все больные лечились в амбулаторных условиях. Адалимумаб вводился подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 нед.

Результаты: Среди 24 пациентов 22 (91,7%) закончили полный курс лечения адалимумабом. По всем оценивавшимся показателям (самооценка больного по ВАШ, индекс DAS28, индекс HAQ, уровень СРБ) наблюдалась быстрая и стойкая положительная динамика. Хороший эффект по критериям EULAR наблюдался у 8 (33,4%) больных, удовлетворительный – у 14 (58,3%), не удалось получить эффекта у 2 (8,3%) больных. Эффект терапии не зависел от возраста, предшествовавшей терапии, наличия сопутствующей патологии, наблюдался у больных с различной продолжительностью РА. За время наблюдения в рассматриваемой группе больных серьезных нежелательных явлений, случаев туберкулезной инфекции не зафиксировано.

Вывод: Адалимумаб является высокоэффективным биологическим препаратом из группы ингибиторов ФНО- α , особенно удобным для проведения терапии активного, резистентного к стандартному лечению РА в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: адалимумаб, ревматоидный артрит

Широкое внедрение биологических препаратов является одним из важнейших достижений научной ревматологии за последние десятилетия [1]. Биологическая терапия способна существенно улучшить состояние больных ревматоидным артритом (РА), резистентных к стандартным базисным противовоспалительным препаратам (БПВП),

таким как метотрексат, сульфасалазин, а также к глюкокортикоидам. Биологические препараты оказывают глубокое влияние на механизмы деструкции суставов, что находит отражение в достоверном снижении темпов прогрессирования рентгенологических изменений, развитии клинической ремиссии и улучшении функциональных показателей пациентов [2-4].

Адалимумаб (Хумира) – представитель группы ингибиторов (блокаторов) фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), в настоящее время являющихся основными биологическими препаратами [5] для

лечения РА и других наиболее распространенных воспалительных артропатий (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит).

Адалimumаб характеризуется следующими чертами, отличающими его от других ингибиторов ФНО- α :

- Адалimumаб представляет собой моноклональное антитело к ФНО- α , полностью идентичное человеческим антителам (в то время как инфликсимаб содержит как человеческий, так и мышинный белок), что обуславливает его сниженную иммуногенность, проявляющуюся, в частности, снижением частоты аллергических реакций.

- Адалimumаб - единственный биологический препарат, подходящий для самостоятельного применения больным в амбулаторных условиях. зарегистрированный в настоящее время в России для лечения РА. Метод введения и режим дозирования удобны для большинства пациентов (подкожные инъекции 1 раз в 2 недели).

- Возможно применение адалimumаба как в комбинации с метотрексатом и другими БПВП, так и в монотерапии.

- Для адалimumаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении. Так, в длительном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [6] было продемонстрировано сохранение достигнутого улучшения в течение 7 лет у большой группы пациентов.

В мире имеется большой положительный опыт применения адалimumаба для лечения воспалительных ревматических заболеваний [3], включая результаты многочисленных РКИ, при этом эффективность и безопасность лечения этим препаратом как минимум не уступает установленным для других ингибиторов ФНО [5, 7]. Клиническая практика подтверждает данные клинических испытаний. Так, по данным голландского регистра по мониторингу больных РА DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring), адалimumаб при применении в течение 1 года имел определенные преимущества перед некоторыми другими биологическими препаратами в отношении активности болезни, функциональной способности пациентов, а также по фармакоэкономическим параметрам [8].

В 2007 г. компании Abbott была присуждена Премия Галена (Galen Prize¹) за препарат Хумира как за лучший биотехнологический продукт года.

Несмотря на убедительные доказательства высокой эффективности адалimumаба, полученные в результате клинических исследований и практического применения препарата в Европе и США, совершенно очевидно, что наибольший интерес представляет собственный отечественный опыт

использования того или иного метода лечения. До последнего времени адалimumаб был мало известен в России. Данная публикация посвящена результатам (по состоянию на конец августа 2008 г.) открытого 24-недельного клинического исследования адалimumаба у больных активным РА.

Материал и методы.

К моменту подготовки публикации завершили исследование 24 пациента (2 муж., 22 жен.). Их клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ АДАЛИМУМАБОМ (N=24).

Пол	Мужской 2 (8,3%), женский 22 (91,7%)
Возраст (годы, M \pm SD)	52,5 \pm 10,1
Длительность болезни (мес., M \pm SD)	76,7 \pm 116,2
РФ+	21 (87,5%)
Активность (DAS28, балл, M \pm SD)	6,83 \pm 0,85
Рентгенологическая стадия:	
I	2 (8,3%)
II	18 (75%)
III	3 (12,5%)
IV	1 (4,2%)
Внесуставные проявления	8 (33,3%)

Включались больные РА с высокой активностью болезни (у всех пациентов индекс DAS28 был более 5,1 балла). Средняя длительность болезни - 76,7 мес. (6,4 года), 5 больных имели раннюю стадию РА (согласно Классификации РА 2007 г. [9]). У большинства больных в анамнезе наблюдалась недостаточная эффективность основных БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), глюкокортикоидов. В данное исследование не включались больные, имевшие ранее опыт применения биологических препаратов.

Пациенты обследовались с использованием стандартных методов [2, 10]: определялись продолжительность утренней скованности в минутах, число припухших и болезненных суставов, общая оценка состояния здоровья (ООСЗ) с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), активность РА определялась с помощью интегрального индекса DAS28 (по 4 показателям - число припухших и болезненных суставов из 28, ООСЗ, СОЭ). Измерялась также концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом (верхняя граница нормы 5,0 мг/л), функционирование больного в повседневной жизни оценивалось количественно с использованием русской версии опросника HAQ [11].

Назначение адалimumаба проводилось с учетом зарегистрированных противопоказаний для этого препарата. Всем больным проводилось стандартное предварительное обследование на наличие туберкулезной инфекции (рентгенография органов грудной клетки, туберкулиновая проба), больные

¹ Премия Галена (Galen Prize), часто называемая Нобелевской премией в сфере прикладных медицинских исследований, учрежденная в 1970 г., присуждается за разработку и выпуск на рынок продуктов, развивающих мировое здравоохранение.

с активным или латентным туберкулезом не включались исследование.

Все больные лечились в амбулаторных условиях. Адалимумаб вводился подкожно по 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 24 нед. Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до лечения адалимумабом, через 2, 12, 18 и 24 нед. после начала терапии.

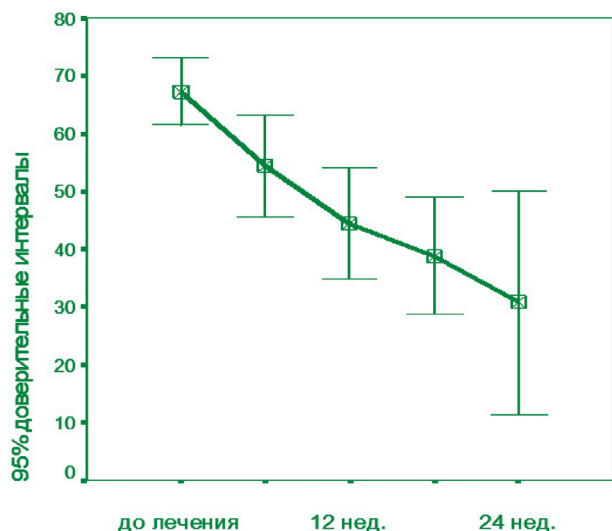
Все данные, полученные в ходе исследования, вносились в соответствующую компьютерную базу данных (SPSS 10.0), с последующей статистической обработкой. Средние значения непрерывных числовых параметров в настоящей работе представлены в виде $M \pm SD$. Для определения отличия средних значений непрерывных числовых параметров использовался t-тест Стьюдента, при необходимости – тест Манн-Уитни. Для определения значимости отличия ранговых переменных использовался параметр χ^2 и точный тест Фишера.

Результаты.

Среди 24 пациентов 22 (91,7%) закончили полный курс лечения адалимумабом. Выбыли 2 (8,3%) больных: 1 больная из-за неэффективности (отсутствие 20% улучшения к 8 неделе терапии), 1 больная – из-за нежелательного явления (амбулаторная пневмония).

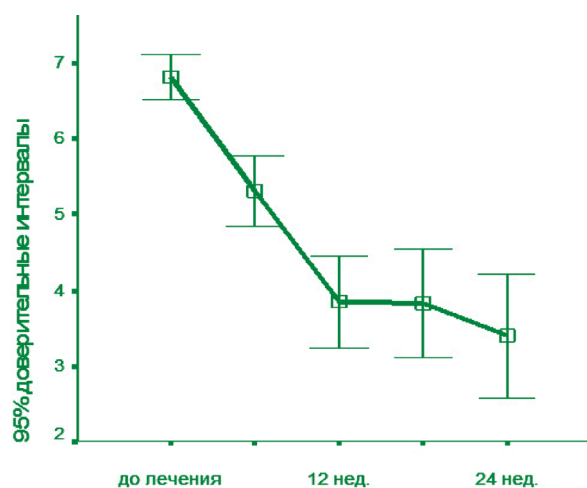
Субъективное состояние больных РА, которое определялось с помощью ВАШ (ООСЗ), демонстрировало быструю положительную динамику (рис.1). К 2 неделе лечения ООСЗ понизилась с $67,4 \pm 16,3$ мм (до лечения) до $54,4 \pm 24,5$ мм. К 12 неделе среднее значение ООСЗ составило $44,6 \pm 24,5$ мм, в дальнейшем улучшение продолжалось, и к 24 ООСЗ составила $30,8 \pm 18,4$ мм, динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$).

Рисунок 1
ИЗМЕНЕНИЕ ОЦЕНКИ БОЛЬНЫМ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ (ММ ВАШ) НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АДАЛИМУМАБОМ



Активность РА, измерявшаяся с помощью индекса DAS28, также быстро снижалась у большинства пациентов (рис. 2). Уже к 2 неделе лечения индекс DAS28 понизился с $6,83 \pm 0,85$ до $5,31 \pm 1,28$ балла. К 12 неделе наблюдался яркий противовоспалительный эффект, когда среднее значение индекса DAS28 составило $3,85 \pm 1,53$ балла, к 24 неделе оно еще несколько снизилось – до $3,40 \pm 0,79$ балла (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$)). Таким образом, активность РА на фоне терапии адалимумабом снизилась с высокого до умеренного уровня.

Рисунок 2
ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ DAS28 (БАЛЛЫ) НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АДАЛИМУМАБОМ



Уровень СРБ, который до начала терапии адалимумабом был высоким ($44,7 \pm 33,8$ мг/л) резко снизился после первых инъекций препарата (рис. 3) и составил к 2 неделе лечения $10,3 \pm 12,6$ мг/л, при этом несмотря на большой разброс показателей, снижение было достоверным ($p < 0,001$, тест Манн-Уитни). К 12 неделе наблюдался небольшой подъем СРБ до $21,3 \pm 25,7$ мг, но к 24 неделе он снизился до $14,2 \pm 11,9$ мг, динамика по сравнению с начальным уровнем статистически достоверна ($p = 0,028$).

Наблюдалось также улучшение функциональной способности больных, измерявшаяся с помощью индекса HAQ (рис. 4). Индекс HAQ понизился с базового $1,675 \pm 0,69$ балла к 2 неделе лечения до $1,222 \pm 0,68$ балла ($p < 0,01$) и в дальнейшем прогрессивно снижался: к 12 неделе до $1,063 \pm 0,746$ балла, к 24 неделе до $0,75 \pm 0,41$ балла (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ($p < 0,01$)).

Оценка эффективности терапии адалимумабом проводилась по критериям EULAR [2, 11] на основании динамики индекса DAS28. При этом хороший эффект наблюдался у 8 (33,4%) больных, удовлетворительный – у 14 (58,3%), не удалось получить эффекта у 2 (8,3%) выбывших больных (см. выше). Эффект терапии не зависел от возраста, предшествовавшей терапии, наличия сопутствующей патологии, наблюдался у больных с различной продолжительностью РА.

Рисунок 3

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АДАЛИМУМАБОМ

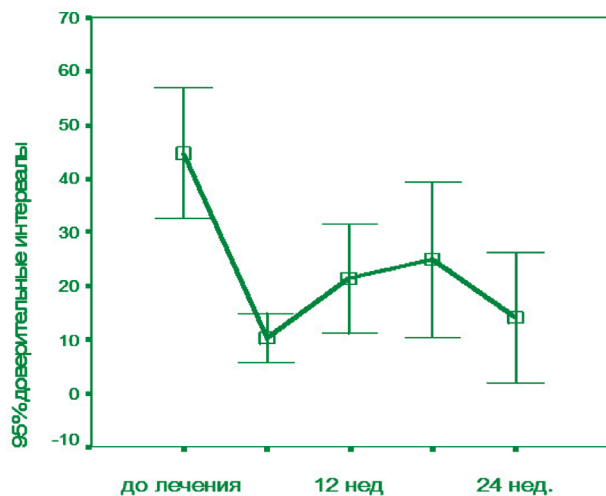
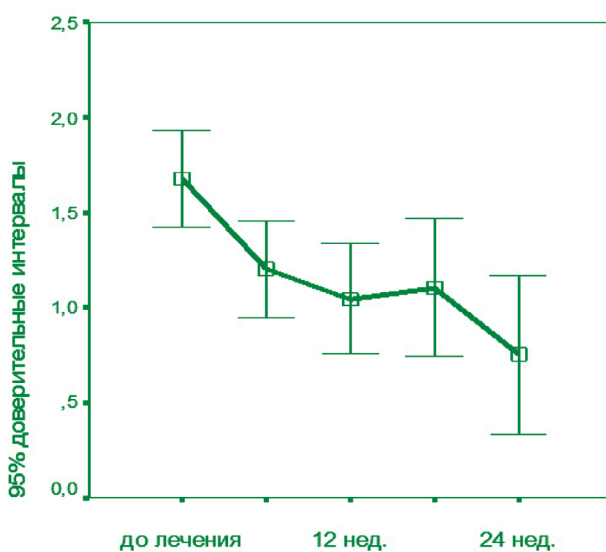


Рисунок 4

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИНДЕКСА HAQ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АДАЛИМУМАБОМ



За время наблюдения в рассматриваемой группе больных серьезных нежелательных явлений, случаев туберкулезной инфекции не зафиксировано.

Обсуждение.

Основным выводом из полученных нами предварительных данных является, то что у российского контингента больных РА закономерности ответа на лечение адалимумабом аналогичны таковым у пациентов в США и Европе. Так, в исследовании ARMADA к 24 неделе лечения ответ на терапию адалимумабом по ACR50 наблюдался у 55,2%, по ACR70 – у 26,9% больных РА [12]. В уже цитированном исследовании DREAM [8] удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям EULAR отмечен у 78% больных. Таким образом, в нашей группе пациентов частота ответа на терапию оказалась несколько выше, но в целом была сопоставима с данными зарубежных контролируемых исследований и проспективных наблюдений в рамках регистров.

Развитие клинического эффекта на фоне терапии адалимумабом отмечалась у большинства больных РА в течение первых 12 недель (как правило 4-8 недель) от начала терапии, что соответствует известным наблюдениям при лечении ингибиторами ФНО- α [5]. При этом адалимумаб обеспечивал стойкое снижение индивидуальных и интегральных показателей активности РА, что также ранее было продемонстрировано на больших контингентах пациентов [6]. Нами также отмечена хорошая переносимость терапии адалимумабом – имел место только 1 случай отмены из-за нежелательного явления.

Таким образом, предварительные данные настоящего открытого исследования позволяют заключить, что адалимумаб является высокоэффективным биологическим препаратом из группы ингибиторов ФНО- α , особенно удобным для проведения терапии активного, резистентного к стандартному лечению РА в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита - взгляд в XXI век. *Клин. мед.*, 2005, 6, 8-12
2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. ООО «Алмаз», 2006, 118 с.
3. Насонов Е. Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаба) при ревматоидном артрите. *Клин. Фармакол. Терапия*, 2007, 1, 71 - 74
4. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. *Леч. Врач*, 2007, 2, 40-46
5. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al., Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 666 Suppl 3, iii2-22
6. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., et al. Long term safety, efficacy and remission with adalimumab (Humira) and methotrexate combination therapy in rheumatoid arthritis (RA) 7-year analysis. *Abstr. 9th Annual EULAR 2008 meeting, Paris, AB0343*
7. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2008, 17; 9 (1), 52

8. Kievit W., Adang EM., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(9), 1229-1234
9. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 1, 5-16
10. Ревматические болезни. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
11. Амирджанова В.Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. *Научно-практич. ревматол.*, 2006, 2, 60-65
12. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthr. Rheum.* 2003, 48, 35-45

Поступила 20.09.08

Abstract

E.L. Luchichina, D.E. Karateev, E.L. Nasonov

First experience of adalimumab administration in Russia: preliminary results of an open 24 week study

Introduction. Adalimumab (Humira) is a monoclonal anti-TNF α antibody fully identical to human antibodies, a member of group of TNF α blockers which are now the main biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Till recently adalimumab was little known in Russia.

Material and methods. 24 pts (2 male and 22 female) were included in an open 24-week clinical study of adalimumab in active RA. Mean duration of the disease was 6,4 years. 5 pts had early RA. In all pts DAS28 was higher than 5,1. All pts earlier received main traditional DMARDs (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine) and steroids without significant improvement. All pts were treated on an outpatient basis. Adalimumab 40 mg was injected subcutaneously with 2 weeks intervals during 24 weeks.

Results. 22 from 24 pts (91,7%) completed full course of treatment with adalimumab. All outcome measures (pt self assessment on VAS, DAS28, HAQ, CRP) showed fast and sustained improvement. Good effect according to EULAR criteria was achieved in 8 (33,4%), moderate – in 14 (58,3%) pts and 2 pts (8,3%) did not respond to the treatment. Effect did not depend on age, previous treatment, comorbid diseases and disease duration. During follow up period serious adverse events and tuberculosis did not appear in this group of pts.

Conclusion. Adalimumab is a highly effective biological drug from the group of TNF α blockers which is particularly useful for the treatment of RA resistant to conventional therapy on an outpatient basis.

Key words: *adalimumab, rheumatoid arthritis*