

Адалимумаб в терапии раннего ревматоидного артрита

Я.А.Сигидин, Г.В.Лукина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Основой современной биологической терапии ревматоидного артрита (РА), существенно изменившей всю систему лечения этого заболевания, является применение антагонистов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [1-3]. Препараты этого класса в наибольшей степени соответствуют представлениям о «болезнь-контролирующих» средствах, поскольку значительно уменьшают непосредственные проявления артрита, улучшают функциональные возможности пациента и существенно тормозят деструкцию суставов, приводя к развитию ремиссии заболевания с недостижимой ранее частотой [4].

В настоящее время в мире официально разрешены и широко применяются 3 антагониста ФНО- α : инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Адалимумаб (АДА) занимает среди них особое положение. Прежде всего в отличие от химерного антитела инфликсимаба (25% мышинового белка) он является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО- α , состоящим полностью из человеческого белка, и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Такая структура позволяет рассчитывать на лучшую переносимость препарата. В отличие от этанерцепта, имеющего структуру человеческого растворимого рецептора ФНО- α , АДА блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- α . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО- α на своей мембране. В США для лечения РА АДА был разрешен в 2002 г, в Европейском союзе – в 2003 г. В России его применение началось с 2007 г. В отличие от инфликсимаба он разрешен в качестве монотерапии (без комбинирования с метотрексатом). Препарат вводится подкожно. Рекомендуемая доза АДА (Хумиры) у взрослых составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумиры до 40 мг один раз в неделю.

В первом же исследовании было показано, что яркий лечебный эффект при РА достигается у большинства больных уже через 1-7 дней и длительно сохраняется при продолжающемся лечении. У 66 больных, обследованных рентгенологически через

12 месяцев, признаков прогрессирования суставной деструкции не было. Переносимость препарата оказалась очень хорошей – сопоставимой с переносимостью плацебо [5].

Для внедрения АДА в широкую практику большое значение имело двойное слепое исследование ARMADA, которое длилось в течение 24 недель. У всех 271 больных активным РА, включенных в это исследование, наблюдался недостаточный эффект от монотерапии метотрексатом. Добавление к терапии метотрексатом АДА в дозах от 20 до 80 мг подкожно каждую неделю показало достоверное, быстрое и продолжительное уменьшение активности заболевания по сравнению с назначением плацебо. Оценка лечебного эффекта по достижению 20-процентного улучшения в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР20) продемонстрировала достоверно более высокий процент улучшения у больных, получавших АДА в дозах 20, 40 или 80 мг/нед плюс метотрексат (47,8%, 67,2% и 65,8%, соответственно), по сравнению с группой плацебо плюс МТХ (14,5%). Значительное (70%) улучшение (АКР70) наблюдалось достоверно чаще в группах больных, получавших АДА в дозах 40 мг и 80 мг/нед (26,9% и 19,2%, соответственно) по сравнению с плацебо (4,8%). Переносимость АДА в данном исследовании также была сопоставима с переносимостью плацебо [6, 18].

После завершения двойного слепого периода наблюдения значительная часть пациентов (в том числе получавших плацебо) была переведена на открытое назначение АДА по 40 мг каждые 2 недели совместно с метотрексатом. Из 262 больных, включенных в эту фазу наблюдения, лечение было отменено из-за неэффективности у 8%, из-за побочных эффектов – у 12% и вследствие других причин – у 18%. 147 пациентов завершили 4-летний период лечения и поддерживали достигнутого результата в течение не менее 6 мес. 78% из них продемонстрировали не менее чем 20% улучшение по критериям АКР. 43% достигли состояния клинической ремиссии, что следует расценивать как исключительно высокий результат [6].

К наиболее частым побочным эффектам АДА относятся инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, тошнота, ринит и кожная сыпь [7].

В ряде работ было показано достоверное уменьшение рентгенологического прогрессирования у больных РА при назначении АДА в различных дозах как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Так, Е.С. Keystone и соавторы проанализировали результаты терапии АДА 619 паци-

ентов с активным РА и недостаточным лечебным эффектом метотрексата. 207 больных на фоне продолжающегося приема метотрексата получали 40 мг АДА каждые 2 недели, 212 – АДА по 20 мг каждую неделю и 200 – плацебо. Через 52 недели средний показатель рентгенологического прогрессирования по методу Шарпа составил 0,1 среди получавших 40 мг АДА, 0,8 среди получавших 20 мг этого препарата и 2,7 в группе плацебо, причем различия между всеми группами оказались высоко достоверными. Клинический эффект в группах, получавших АДА, также оказался существенно выше. Интересно, что количество побочных эффектов, в том числе серьезных, во всех группах было сопоставимым, хотя серьезные инфекции чаще встречались при назначении АДА в сочетании с метотрексатом, чем при монотерапии метотрексатом [8].

Для уточнения роли АДА среди других антагонистов ФНО- α очень важна работа S. Bombardieri и соавторов. Они проанализировали терапевтический эффект этого препарата у 899 больных РА, которые ранее были вынуждены отменить инфликсимаб и/или этанерцепт. Главными причинами отмены явились отсутствие улучшения с самого начала лечения (195 пациентов), развитие вторичной неэффективности (327 больных) и непереносимость (190 пациентов). В результате 12-недельного назначения АДА 60% больных обнаружили 20% улучшение по критериям АКР (АКР20) и 33% – АКР50. У 12% пациентов степень улучшения соответствовала клинической ремиссии. Переносимость АДА была вполне удовлетворительной [9]. Таким образом, на лечебный эффект этого препарата можно рассчитывать и у тех больных, у которых назначение других блокаторов ФНО- α оказалось невозможным.

За последние годы в ревматологии развивается концепция о необходимости возможно более интенсивного («агрессивного») лечения раннего РА, т.е. в тот период болезни, когда еще не полностью сформировался аутоиммунный процесс и не возникли тяжелые и часто необратимые проявления заболевания – деформация суставов, деструкция хряща и кости, амиотрофия, анемия, депрессия и т.д. При этом под определением «ранний» РА понимается длительность заболевания не более 2-3, иногда даже 5 лет. Применение различных схем активной терапии раннего РА показало, что наилучшие результаты получены, в частности, при комбинированном назначении антагонистов ФНО- α и метотрексата. Комбинация этих препаратов приводила к существенному улучшению клинических и рентгенологических показателей по сравнению с изолированным назначением каждого из этих препаратов. Из признанных антагонистов ФНО- α в таких исследованиях использовались, в частности, инфликсимаб [10] и этанерцепт [11]. В то же время ни в одной из этих работ ранее не проводился сравнительный анализ всех трех сопоставляемых вариантов – монотерапии антагонистом ФНО- α и метотрек-

сатом и их сочетанного назначения при лечении больных РА, которые ранее не получали метотрексат. Это обстоятельство снижало точность оценки полученных результатов. Исследование PREMIER [12] было первым, в котором указанное ограничение было устранено. В это двойное слепое исследование вошли 799 больных ранним (длительность болезни не более 3 лет) и очень активным РА, которые ранее не получали метотрексат. Все пациенты имели не менее 8 воспаленных и 10 болезненных суставов, высокий уровень С-реактивного белка (более 1,5 мг%), СОЭ не менее 28 мм/час. Кроме того, они должны были быть положительными по содержанию ревматоидного фактора либо иметь хотя бы одну костную эрозию. Больные были рандомизированно распределены на 3 группы. Одна из них (257 чел) получала метотрексат до 20 мг/нед, вторая (274 чел) – АДА по 40 мг каждые 2 недели, третья (268 чел) – комбинацию этих препаратов. Длительность лечения была рассчитана на 2 года. Важно подчеркнуть, что средняя длительность РА в каждой группе составляла менее одного года, и у 57% всех больных она была менее 6 мес.

В результате было установлено, что комбинированное назначение АДА и метотрексата больным ранним РА оказалось достоверно эффективнее, чем монотерапия данными препаратами. Среди получавших АДА 2-летний период лечения смогли завершить 60,9% больных, метотрексат – 65,8%, их комбинацию – 75,7%. Количество выбывших в связи с неэффективностью составило 19%, 17,9% и только 4,9%, соответственно. По всем показателям лечебного эффекта (АКР20, АКР50, АКР70 и АКР90) комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию АДА и метотрексатом как через год, так и через 2 года лечения. При комбинированном назначении препаратов ремиссия РА (показатель DAS28 < 2,6) к концу 2-го года терапии развилась у 49% пациентов, а при монотерапии – у 25% в каждой из групп ($p < 0,001$). Аналогичным образом, значительное клиническое улучшение, определяемое как сохранение 70% улучшения по критериям АКР (АКР70) в течение 6 последовательных месяцев, при назначении АДА зарегистрировано у 25% больных, метотрексата – у 27%, их комбинации – у 49% ($p < 0,001$). Очень важно подчеркнуть достоверно более выраженное торможение рентгенологического прогрессирования РА в результате сочетанного применения АДА и метотрексата. К концу 1-го года лечения прогрессирование в данной группе составило 1,3 единицы Шарпа [13], к концу 2-го года – всего 1,9. В то же время при монотерапии АДА соответствующие цифры составили 3,0 и 5,5, а при монотерапии метотрексатом оказались максимальными – 5,7 и 10,4. Потеря костной массы у больных в этом исследовании, рассчитанная по плотности пястной кости, также была минимальной при комбинации препаратов и максимальной – при монотерапии метотрексатом [14].

У пациентов, получающих АДА в сочетании с метотрексатом, было достоверно меньше дней нетрудоспособности, чем среди лечившихся только метотрексатом. Кроме того, 21% больных, лечившихся комбинацией препаратов, смогли за время терапии улучшить свой рабочий статус.

Общая частота побочных эффектов, в том числе серьезных, при рассматриваемых вариантах лечения существенно не отличалась. Однако, серьезные инфекции достоверно чаще зарегистрированы при комбинированном назначении АДА и метотрексата [12].

Таким образом, комбинированная терапия больных ранним РА АДА и метотрексатом по своему клиническому эффекту приблизительно в 2 раза превосходит монотерапию этими препаратами и еще более выражено тормозила суставную деструкцию. При сопоставлении результатов монотерапии АДА по клиническим показателям существенно не отличался от метотрексата, но значительно эффективнее тормозил суставную деструкцию. Переносимость рассмотренных схем терапии в целом может быть признана вполне удовлетворительной. Тем самым исследование PREMIER продемонстрировало, что использование препарата АДА в терапии раннего и очень активного РА в сочетании с метотрексатом позволяет добиться очень высоких результатов (клиническая ремиссия у половины больных) и заслуживает еще более широкого применения в ревматологической практике.

К аналогичным выводам пришли Е.С. Keystone и соавторы [15], которые проанализировали эффект АДА у 74 пациентов с ранним (менее 2 лет) РА, включенных в крупное исследование DEO19 (исходно в него вошли 618 больных с разными сроками болезни). 55 больных получали АДА, 19-плацебо. В группе больных ранним РА, получавших АДА по 40 мг каждые 2 недели, лечебный эффект АКР20, АКР50 и АКР70 был достигнут соответственно у 70%, 59% и 41%. У пациентов с «поздним» РА эти показатели оказались заметно ниже – 62%, 36% и 18%, соответственно. Среди пациентов с ранним РА после лечения АДА у 25% не было болезненных суставов, и у 38% суммарный показатель функционального состояния HAQ был равен нулю.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. *Русский мед. журнал*, 2006, №8, 573-577
- 2 Насонов Е.Л. Перспективы применения полнотью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите. *Клин. фармакол. терапия*, 2007, 1, 71-74.
- 3 Алекберова З.С. Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита. *Научно-практ. ревматология*, 2007, 4, 103-108.
- 4 Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007, 180.
- 5 Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF α monoclonal antibody D2E7. *Ann.Rheum.Dis.*, 1999, 58, 1, 170-172.
- 6 Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, 753-759.
- 7 Weisman M., Moreland L., Furst D., et al. Efficacy,

В группе позднего РА соответствующие показатели оказались существенно меньше – 9% и 15%. Таким образом, назначение АДА больным ранним РА оказалось более эффективным по сравнению с применением этого препарата на поздней стадии болезни. Обращает внимание, что по сравнению с монотерапией метотрексатом комбинация АДА и метотрексата более выражено тормозила деструкцию суставов как при раннем, так и при позднем РА.

V. Vejarano и соавторы проанализировали влияние лечения АДА на утрату трудоспособности больными ранним РА. В многоцентровом рандомизированном исследовании, продолжавшемся 1 год, приняли участие 148 пациентов. Авторы показали, что через 56 недель после начала терапии среди получавших комбинацию АДА и метотрексата потеряли работу 14 из 75 больных, а среди получавших монотерапию метотрексатом значительно больше – 29 из 73. Кроме того, пациенты, лечившиеся АДА, обнаружили также достоверное улучшение показателей активности болезни, функциональных возможностей и качества жизни [16]. Следует отметить, что и среди большой группы больных РА независимо от длительности заболевания лечение АДА также приводило к значительно меньшим потерям трудоспособности, чем терапия традиционными базисными препаратами [17].

Обобщая изложенные материалы, следует подчеркнуть, что введение в терапию раннего РА препарата АДА в сочетании с метотрексатом открывает новые перспективы для лечения этой стадии заболевания. АДА(Хумира) является новым высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим антицитокиновым препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости других антагонистов ФНО- α . Можно обоснованно предполагать, что его более широкое применение при раннем РА позволит существенно затормозить дальнейшее прогрессирование ревматоидного процесса и вызвать развитие клинической ремиссии у значительной части пациентов.

- pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. Clin. Therapeutics, 2003, 25, 1700-1721.*
- 8 Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthr.Rheum.*, 2004, 50, 1400-1411.
 - 9 Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology*, 2007, advance access May 15, doi^10.1093/rheumatology/kem091.
 - 10 StClaire E.W., van der Heijde D.V., Smolen J.S. et al. Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. *Arthr.Rheum.*, 2004, 50, 3432-3443.
 - 11 Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2004, 363, 675-681.
 - 12 Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical study of combination therapy with adalimumab and methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy. *Arthr.Rheum.*, 2006, 54, 26-37.
 - 13 Van der Heijde D.M., How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J.Rheumatol.*, 1999, 26, 743-745.
 - 14 Hoff M., Kvien T., Kaelvesten J. et al. Anti-TNF treatment with adalimumab reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: Explorative analysis from the PREMIER study. *Arthr.Rheum.*, 2007, 56, suppl., S.152-153.
 - 15 Keystone E.C., Haraoui D., Bykerk V.P. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin.Exper.Rheumatol.*, 2003, 21, suppl.31, S198-199.
 - 16 Bejarano V. Quinn M., Conaghan P.G. et al. Adalimumab plus methotrexate improves work stability and reduces job loss in early rheumatoid arthritis (RA): Results of the PREvention Of Work Disability (PROWD) study. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007, 66, suppl. II, 176.
 - 17 Halpern M.T., Cifaldi M., Quien T. Impact of adalimumab on rheumatoid arthritis (RA) outcomes: Comparison of an open-label extension study and a registry-based control group. *Ann.Rheum.Dis.*, 2007, 66, suppl.II, 171.
 - 18 Weinblatt ME, et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45

Поступила 20.03.08