Е.Л. Насонов, В.Н. Амирджанова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ФОКУС НА ЦЕРТОЛИЗУМАБА ПЭГОЛ

Контакты: *Евгений Львович Насонов* ***nasonov@irramn.ru***
Contact*: Evgeny Lvovich Nasonov* ***nasonov@irramn.ru***

Фундаментальное значение в патогенезе ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний человека придают гиперпродукции фактора некроза опухоли α (ФНО α) – плейотропного цитокина, обладающего провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [1, 2]. Поэтому среди широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), разработанных в течение последнего двадцатилетия, особое место занимают ингибиторы ФНО α [3–6] (рис. 1), которые фактически являются родоначальниками нового направления фармакотерапии заболеваний человека, в первую очередь РА, а также спондилоартритов и воспалительных заболеваний кишечника [7].

Цертолизумаба пэгол (Certolizumab Pegol, UCB, Inc.) – новый ингибитор ФНО α, который по структуре кардинально отличается от других ингибиторов ФНО α. Цертолизумаба пэгол (ЦЗП) представляет собой Fab'-фрагмент молекулы IgG антител к ФНО α, соединенной с полиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой 40 кДа (2 цепи по 20 кДа; см. рис. 1). Fab'-фрагмент продуцируется *E. coli*, что обеспечивает возможность широкомасштабного получения препарата, а следовательно, снижение его стоимости [8]. Сами по себе Fab'-фрагменты антител из-за их быстрого (в течение нескольких часов) выведения из циркуляции имеют ограниченное применение при воспалительных заболеваниях человека. Молекула ПЭГ обеспечивает улучшение фармакологических параметров препарата, а именно – увеличение продолжительности жизни в крови (примерно 2 нед), снижение иммуногенности и «чувствительности» к протеолизу [7]. Для сохранения иммунологических свойств Fab'-фрагмента он был модифицирован путем включения в шарнирную область свободных остатков цистеина, к которым и прикрепляется ПЭГ. Поэтому антигенсвязывающий участок Fab' остается интактным и сохраняет свою аффинность к ФНО α [8].

Сравнительная фармакологическая и иммунологическая характеристики ингибиторов ФНО α суммированы в табл. 1. Установлено, что *in vitro* ЦЗП эффективно нейтрализует растворимую и мембранную формы ФНО α и в этом отношении сходен с другими ингибиторами ФНО α, за исключением этанерцепта, который ингибирует мембранную форму ФНО в 2 раза слабее, чем ЦЗП. В то же время, в отличие от других ингибиторов ФНО α, ЦЗП не индуцирует Fc-зависимые иммунные реакции (антитело-зависимую и комплемент-зависимую клеточную цитотоксичность), не вызывает апоптоз активированных лимфоцитов и моноцитов и активацию лейкоцитов периферической крови *in vitro* [9, 10]. Имеются данные, что ЦЗП более активно, чем другие ингибиторы ФНО α, блокирует синтез провоспалительного цитокина интерлейкина 1 (ИЛ 1) в культуре моноцитов, стимулированных липополисахаридом [11]. Полагают также, что присутствие ПЭГ и низкая молекулярная масса обеспечивают более активное накопление ЦЗП в воспаленной, а не в нормальной ткани по сравнению с другими ингибиторами ФНО α [12].

ЦЗП вводится подкожно, длительный период полужизни (14 сут) позволяет назначать препарат с периодичностью 1 раз в 2–4 нед. У пациентов с РА эффективная доза ЦЗП составляет 200 мг каждые 2 нед (после введения насыщающей дозы 400 мг в начале лечения, а затем через 2 и 4 нед) или 400 мг каждые 4 нед [13].

Эффективность и безопасность ЦЗП у взрослых пациентов с РА в комбинации с метотрексатом (МТ) [14, 15], другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [16] или в виде монотерапии [17] изучены в серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), в которые вошли пациенты с активным РА, резистентным к этим препаратам и ингибиторам ФНО α (табл. 2). Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что ЦЗП эффективно контролирует основные клинические проявления РА, ингибирует прогрессирование деструкции суставов, оказывает существенное положительное влияние на параметры качества жизни (усталость, боль, функциональная активность, способность к самообслуживанию, трудоспособность и др.) [18, 19].

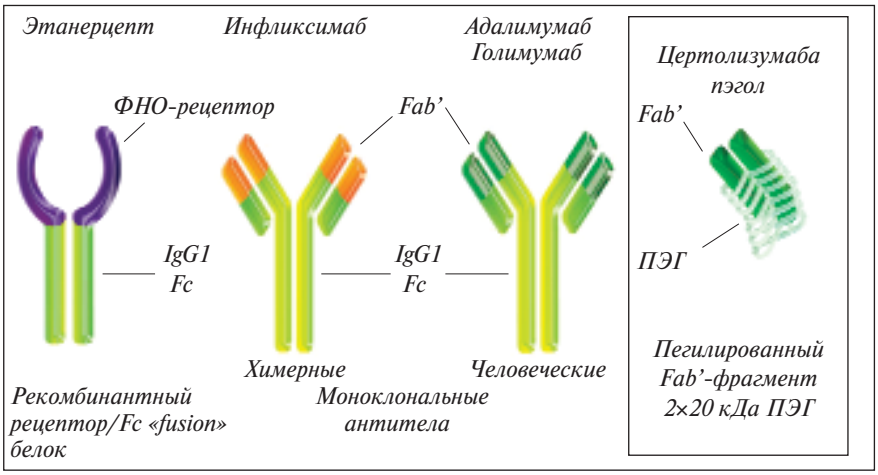

Рис. 1. *Классы ингибиторов ФНО α*

Комбинированная терапия ЦЗП и МТ

Эффективность комбинированной терапии ЦЗП и МТ у пациентов с резистентностью к монотерапии МТ оценивалась в двух исследованиях RAPID (**R**heumatoid **A**rthritis **P**revent**I**on of Structural **D**amage) – RAPID 1 (лиофилизированная форма

Таблица **1**

Основные фармакологические характеристики ингибиторов ФНО α [6, 7]

Характеристика	Инфликсимаб	Адалимумаб	Голимумаб	Цертолизумаб	Этанерцепт
Структура	Химерные мАТ	Человеческие мАТ	Человеческие мАТ	ПЭГ-Fab' мАТ	ФНОР2-Fc
Молекулярная масса, кДа	150	150	150	95	150
$T_{1/2}$, сут	8–10	10–20	7–20	14	4
Лиганд	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО	рФНО, тмФНО ЛТα2, ЛТα2β1
Путь введения	Внутривенно (насыщающая доза, 0, 2, 6-я недели, затем каждые 8 нед)	Подкожно каждые 2 нед	Подкожно каждые 4 нед	Подкожно каждые 2 нед (или 4 нед)	Подкожно 1 раз в неделю
Инъекционные реакции	+++	++	+	+	++
Быстрота действия	+	+	+	++	+
Нейтрализация ФНО	+++	+++	+++	+++	+++
Связывание с тмФНО	+++	+++	нд	+++	++
КЗЦ	+++	+++	+++ (?)	–	+/–
АЗКЦ	+++	+++	нд	–	+/–
Обратная сигнализация	+++	+++	нд	–	+/–
Подавление синтеза цитокинов	+++	+++	нд	+++	+/–
Апоптоз	++	++	нд	–	+
Снижение числа В-клеток памяти	–	–	нд	нд	+

Примечание. КЗЦ – комплемент-зависимая цитотоксичность; АЗКЦ – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; мАТ – моноклональные антитела; нд – нет данных.

ЦЗП) и RAPID 2 (жидкая форма ЦЗП; табл. 3). Основными критериями включения были возраст пациентов ⩾18 лет, продолжительность болезни от 6 мес до 15 лет, >9 припухших и болезненных суставов, СОЭ⩾30 мм/ч или СРБ⩾15 мг/л, прием МТ в дозе >10 мг/нед в течение ⩾6 мес (в стабильной дозе >2 мес). Допускалось прерывание лечения у «не ответивших» по ACR 20 через 12–14 нед, которые затем включались в открытую фазу исследования ЦЗП (рис. 2). Установлено, что ЦЗП значительно эффективнее плацебо (ПЛ) по критериям ACR (рис. 3). Эффект по ACR 20 и положительная динамика его отдельных показателей: число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), общее состояние по мнению врача и пациента – были значительно более выражены, чем в контроле, уже через 1 нед после первого введения препарата. Максимальный эффект (ACR 20) отмечен через 12 нед в обоих исследованиях: 63,8 и 62,7% против 18,3 и 12,7% соответственно ($p<0,0001$). Через 24 нед эффект по ACR 20 у пациентов, получавших ЦЗП, составил 58,8 и 57,3% по сравнению с 13,6 и 8,7% у пациентов, получавших ПЛ ($p<0,001$). Различия по эффективности (ACR 50/70) на фоне лечения ЦЗП по сравнению с ПЛ отмечены на 2-й и 4-й неделях в исследовании RAPID 1 и на 6-й и 20-й неделе в исследовании RAPID 2, они сохранялись в течение всего периода исследований. Лечение ЦЗП ассоциировалось со значительным снижением активности заболевания (DAS 28), которое также наблюдалось уже через 1 нед после первого введения препарата и сохранялось в течение всего периода лечения ($p<0,0001$ в каждый период наблюдения). Через неделю среднее уменьшение DAS 28 составило -0,8 в группе ЦЗП (200 мг) и -0,3 в контроле (RAPID 1), а в RAPID 2 – соответственно -0,8 и -0,2. Эффект терапии был сходен у пациентов, получавших ЦЗП в дозе 200 и 400 мг. По данным исследования RAPID 2, частота развития ремиссии у пациентов, получавших ЦЗП, составила 9,4%, а в группе контроля – только 0,8%.

ЦЗП эффективно тормозил прогрессирование деструкции суставов (общий счет Шарпа – ОСШ, образование новых эрозий и ширина суставной щели – ШСЩ; рис. 4). В исследовании RAPID 2 через 52 нед динамика ОСШ составила -0,4 [5, 7], а в контроле -2,8 [7, 8] ($p<0,001$). Примечательно, что у пациентов, выбывших из исследования через 16 нед из-за отсутствия эффекта, также наблюдалось торможение деструкции суставов в более поздние сроки наблюдения. Предполагается, что быстрый эффект ЦЗП может иметь благоприятные последствия в отдаленной перспективе в отношении торможения деструкции суставов. Предварительные результаты открытой фазы этих исследований свидетельствуют о стойком сохранении клинического и антидеструктивного эффекта терапии ЦЗП в комбинации с МТ в течение 2 [20] и 3 [21] лет терапии.

Таблица **2**

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в РПКИ ЦЗП

Показатели	RAPID 1			RAPID 2			REALISTIC		FAST4WARD	
	ПЛ + МТ (n=199)	ЦЗП 200 мг + МТ (n=393)	ЦЗП 400 мг + МТ (n=390)	ПЛ + МТ (n=127)	ЦЗП 200 мг + МТ (n=246)	ЦЗП 400 мг + МТ (n=246)	ПЛ (n=212)	ЦЗП (n=851)	ПЛ (n=109)	ЦЗП (n=111)
Возраст, годы	52,2	51,4	52,4	51,5	52,2	51,9	53,9	55,4	54,9	52,7
Пол, % женщин	83,9	82,4	83,6	84,3	83,7	78,0	79,7	77,6	89,0	78,4
Длительность заболевания, годы	6,2	6,1	6,2	5,6	6,1	6,5	8,9	8,6	10,4	8,7
Число ранее принимаемых БПВП	1,6	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5				
Предшествующий прием ГИБП, %							37,7	37,6		
РФ-позитивность (14 МЕ/мл), %	82,8	79,6	83,6	78,2	77,5	75,5	76,5	73,8	100	100
Доза МТ, мг/нед	13,4	13,6	13,6	13,0	12,7	13,6				
ЧБС	29,8	30,8	31,2	30,4	30,1	30,0	14,8	17,7	28,3	29,6
ЧПС	21,2	21,7	21,5	21,9	20,5	21,0	11,1	11,8	19,9	21,2
HAQ, баллы	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5		
DAS $28_{СОЭ}$	7,0	7,0	6,9	6,8	6,9	6,8	6,4	6,4	6,3	6,3
СРБ, мг/л	16,0	16,0	14,0	17,0	17,5	15,0	10,6	10,4		
СОЭ, мм/ч	45,0	43,5	42,5	38,0	41,5	38,0				

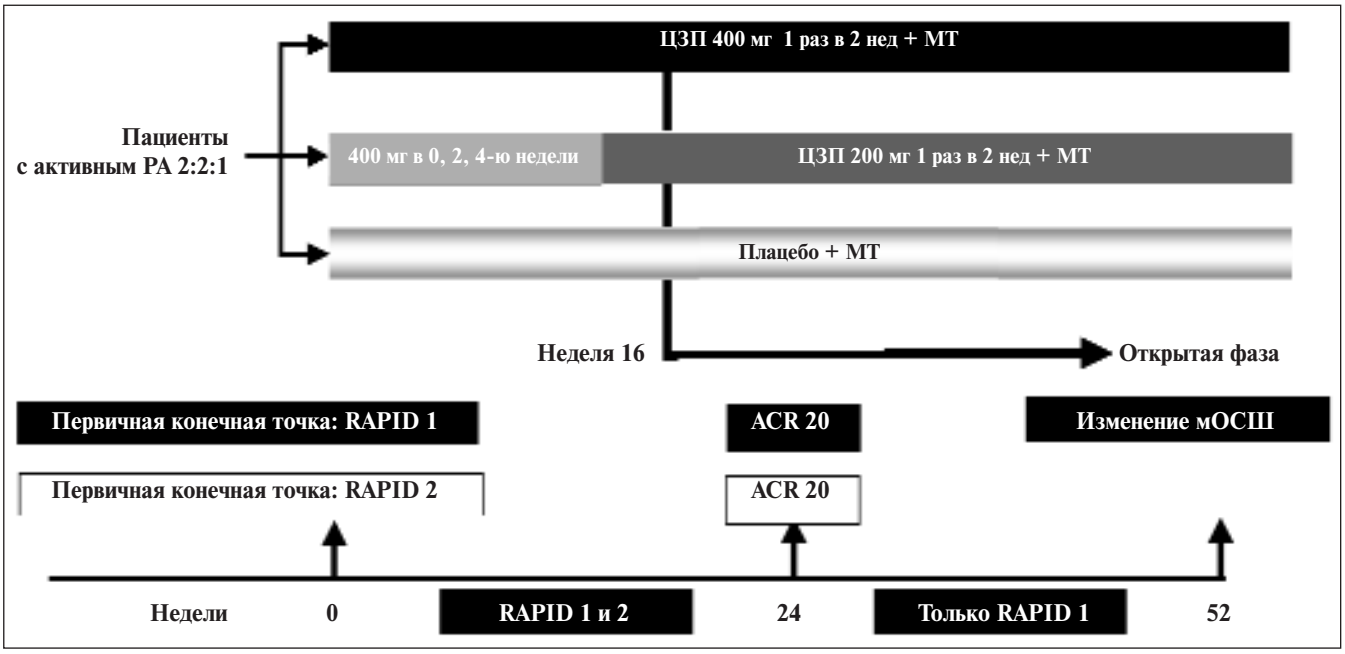

Рис. 2. *RAPID: план исследования*

Недавно было завершено РПКИ фазы IIIb REALISTIC (**RA** **E**v**A**L**u**at**I**on in **S**ubjects Receiving **T**NF **I**nhibitor **C**ertolizumab Pegol) [16], целью которого было изучение эффективности и безопасности ЦЗП у пациентов с активным РА в условиях, приближенных к реальной клинической практике. Критериями включения были возраст пациентов старше 18 лет, длительность РА ⩾3 мес, наличие ⩾5 болезненных и ⩾4 припухших суставов (из 28 суставов), СРБ ⩾10 мг/л и/или СОЭ ⩾28 мм/ч, неудовлетворительный эффект или плохая переносимость по крайней мере одного стандартного БПВП и

Таблица 3
Эффективность ЦЗП по данным РПКИ

РПКИ	Предшествующая терапия	Лечение	Число больных	Длительность наблюдения, мес	Клинический эффект через 6 мес, % ACR 20	ACR 50	ACR 70	ремиссия DAS 28<2,6	Рентгенологическое прогрессирование 6 мес	12 мес
Fleischmann R. et al. [17] FAST4WARD	БПВП (резистентность)	МТ+ПЛ ЦЗП 400 мг/4 нед	109 111	6	9,3 45,1*	3,7 22,7*	0 5,5			
Keystone E. et al. [14] RAPID 1	МТ (резистентность)	МТ+ПЛ ЦЗП 200 мг/2 нед +МТ ЦЗП 400 мг/2 нед +МТ	199 393 390	12	13,6 58,8 60,8*	7,7 31,1 39,9*	3,0 21,4 20,6*		1,3* 0,2* 0,2*	2,8* 0,2* 0,2*
Smolen J.S. et al. [15] RAPID 2	МТ (резистентность)	МТ+ПЛ ЦЗП 200 мг/2 нед ЦЗП 400 мг/2 нед	127 246 246	6	8,7 57,3* 57,6*	3,1 32,5* 33,1*	0,8 15,9 10,6	0,8 9,4	1,2 0,2** -0,4*	
Weinblatt M. et al. [16] REALISTIC	БПВП/ингибиторы ФНО α (резистентность)	БПВП+ПЛ ЦЗП 400 мг/2 нед + БПВП	212 851	6	25,9 51,1*	9,9 26,6*	2,8 13,0*	5,7 16,3*		

Примечание. *p<0,01.

не более двух ингибиторов ФНО (37,6% пациентов; см. табл. 2). Всего в исследование вошли 1063 пациента, которые были рандомизированы (4:1) на группы, получавшие ЦЗП 400 мг на 0, 2, 4-й неделях и 200 мг на 6, 8, 10-й неделях (n=851) или ПЛ (n=212).

Установлено, что эффективность ЦЗП была достоверно выше, чем ПЛ (рис. 5). При этом различия в эффективности (ACR 20/50) между основной и контрольной группами были заметны уже через 2 нед от начала терапии (у 31,8 и 8,5% в группе ЦЗП и только у 9,6 и 1,4% в контроле; p<0,0001). Ремиссия (DAS $28_{СРБ}$) отмечена соответственно у 16,3 и 5,7% пациентов (p<0,001), среднее снижение DAS $28_{СРБ}$ составило соответственно -1,64 и -0,79 (p<0,001). Отличия в эффективности ЦЗП по сравнению с ПЛ не зависели от длительности заболевания, активности РА и предшествующей неэффективности МТ или ингибиторов ФНО α. Например, эффект по ACR 20 отмечен у 52,4% пациентов, получавших МТ, и у 48,3% не получавших МТ, а в зависимости от применения ингибиторов ФНО α – у 47,2 и 63,5% соответственно.

Примечательно, что быстрый эффект ЦЗП в отношении клинических проявлений РА позволяет прогнозировать эффективность терапии. Так, по данным исследования RAPID 1, у пациентов, «ответивших» на лечение через 6 нед (снижение DAS 28 и ACR 20), эффективность терапии через 52 нед была достоверно выше, чем у пациентов, у которых был более поздний эффект терапии (через 12 нед) [22] (рис. 6). Более того, у пациентов, у которых через 12 нед индекс DAS 28 снизился более чем на 1,2, вероятность достижения низкой активности заболевания через 52 нед была в 6 раз выше, чем у «не ответивших» на терапию в ранний период лечения [23] (рис. 7). Эти данные могут иметь значение для оптимизации терапии ЦЗП, в первую очередь отбора пациентов, которым целесообразно более раннее назначение других ГИБП.

Монотерапия ЦЗП

Эффективность и безопасность монотерапии ЦЗП была исследована в РПКИ FAST4WARD (фаза III) [16]. В него вошли 220 пациентов с активным РА, с неэффективностью по крайней мере одного БПВП в анамнезе. Возраст пациентов варьировал от 18 до 75 лет. Пациенты получали лиофилизированную форму ЦЗП в дозе 400 мг или ПЛ подкожно 1 раз в 4 нед. Пациенты, закончившие исследование или выбывшие из него до 12-й недели, были включены в открытую фазу. Первичной конечной точкой исследования (через 24 нед) был эффект по ACR 20, вторичными конечными точками – ACR 50 и ACR 70, динамика DAS 28. Эффективность монотерапии ЦЗП была достоверно выше, чем ПЛ. Так, эффект по ACR 20 через 1 нед после первой инфузии составил у пациентов, получавших ЦЗП, 36,7%, а в группе ПЛ – только 6,6% (p<0,001); через 12 нед – соответственно 47,7 и 8,5% (p<0,001). Различия по эффективности по ACR 50 и DAS 28 (-0,9 против -0,3; p<0,001) отмечены через 1 нед, а по ACR 70 – через 8 нед и сохранялись в течение всего времени исследования. В целом к концу исследования эффект по ACR 20 составил у пациентов, получавших ЦЗП, 45,5%, а ПЛ – 9,3%; по ACR 50 – 22,7 и 3,7%, а по ACR 70 – 5,5 и 0% (p<0,05). Таким образом, монотерапия ЦЗП в дозе 400 мг каждые 4 нед достоверно превосходит по эффективности ПЛ, начиная с 1-й и до 24-й недели терапии.

Влияние терапии ЦЗП на качество жизни пациентов

Следствием РА являются постоянное ощущение боли, скованности в суставах, симптомов недомогания и усталости, а также различные нарушения в выполнении пациентами действий в повседневной жизни. Боль ассоциируется прежде всего с воспалительной активностью и суставной деструкцией, определяющими прогноз, и является наиболее частой причиной об-

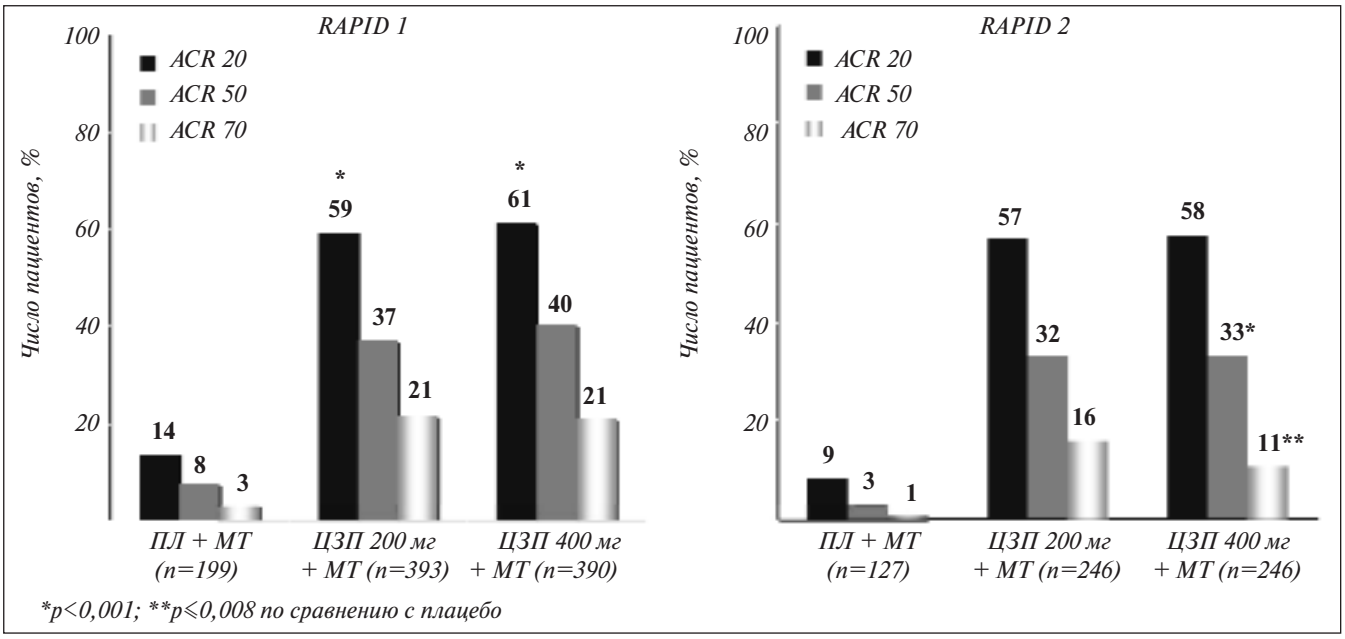

Рис. 3. *Эффективность терапии через 24 нед*

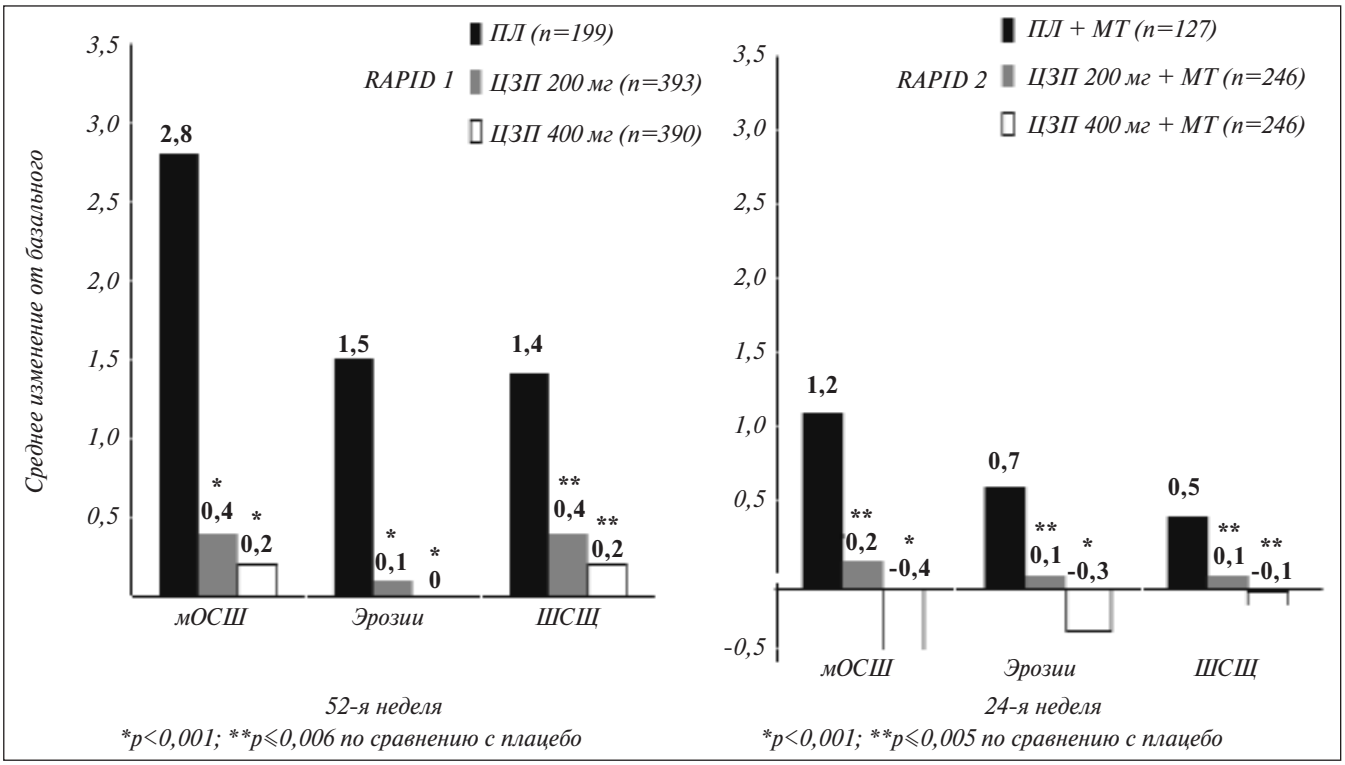

Рис. 4. *RAPID 1 и RAPID 2: динамика рентгенологических изменений в суставах*

ращения пациентов за медицинской помощью. Усталость – второй по частоте симптом заболевания – в большинстве случаев связана со скованностью или является ее эквивалентом, часто воспринимается больными как непреодолимый и подавляющий фактор, особенно в начале болезни [24, 25]. Причинами усталости могут быть также хроническая боль, анемия, депрессия и плохое качество сна [26]. Боль и усталость существенно влияют на физические функции, ухудшая самообслуживание пациентов и их социальные возможности. Ограничение физических функций оказывает влияние на трудоспособность больных, половина из которых при неэффективности терапии становятся инвалидами в течение первых 10 лет заболевания [27]. РА значительно уменьшает способность пациентов выполнять работу по дому, требуя невольного вовлечения в процесс членов семьи или социальных работников.

В настоящее время в процессе РПКИ новых противоревматических препаратов изучается влияние лечения не только на показатели активности заболевания, но и на

показатели производительности труда, в частности абсентиизм (absenteeism), который определяется как число дней отсутствия на работе по причине болезни, и презентиизм (presenteeism) – число дней присутствия на работе с уменьшенной работоспособностью [28, 29]. Ухудшение способности работать (абсентиизм и презентиизм) очень важно для пациентов с РА, многие из которых являются молодыми людьми трудоспособного возраста или имеют серьезные причины для продолжения трудовой деятельности на длительный период (финансовые, страховые, высокий профессиональный уровень и т. д.). Другое важное направление связано с изучением параметров, оцениваемых самим пациентом (patient-reported outcome). Оценка этих показателей становится все более актуальной и столь же важной, как традиционное исследование эффективности и безопасности препарата. Все эти параметры детально анализировались в рамках программы клинических испытаний ЦЗП и являлись важными «вторичными» точками в отношении оценки эффективности терапии.

В исследованиях RAPID 1 и RAPID 2 оценка функционального статуса больных проводилась по индексу HAQ-DI. Минимальные клинически значимые изменения (МКЗИ) соответствовали разнице ⩾0,22 балла. Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36. Улучшение считалось клинически значимым при увеличении значений 8 отдельных шкал на 5 пунктов, а суммарных измерений физического (PCS) и психологического здоровья (MCS) – на 2,5 пункта. Оценка усталости проводилась с помощью шкалы FAS (Fatigue Assessment Scale). МКЗИ соответствовали уменьшению на 1 пункт и более. Усталость оценивалась также по шкале «жизнеспособность» – Vitality (VT) опросника SF-36 (по изменению шкалы не менее чем на 5 пунктов). Оценка боли проводилась по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); МКЗИ соответствовали уменьшению боли на 10 мм и более, а также по шкале «боль» (BP) опросника SF-36. Вопросы трудоспособности, выполнения домашней работы, повседневной активности, возможности досуга оценивались с использованием опросника Work Productivity Survey (WPS-RA) [30].

По данным этих исследований, лечение ЦЗП в дозе 200 или 400 мг в комбинации с МТ значительно улучшало физическую активность, работоспособность, уменьшало боль и утомляемость уже к 12-й неделе исследования по сравнению с пациентами, получающими ПЛ и МТ, и не зависело от дозы ЦЗП. К 24-й неделе терапии минимального

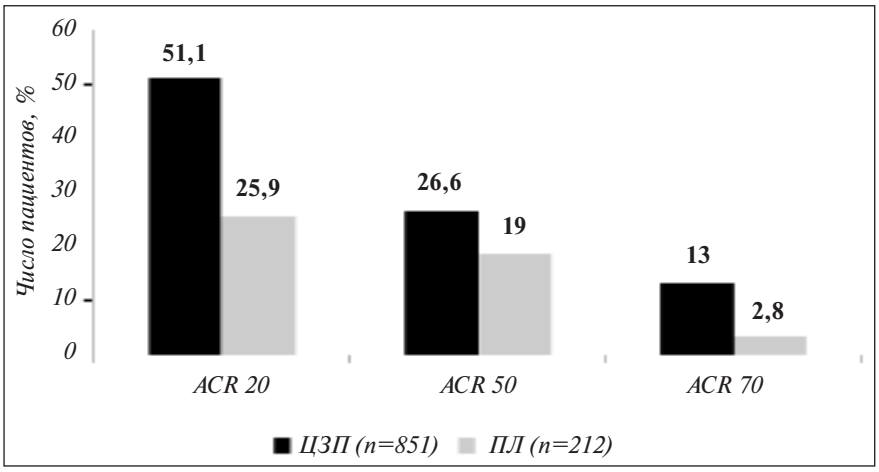

Рис. 5. *REALISTIC: эффективность (ACR 20/50/70) ЦЗП по сравнению с ПЛ через 12 нед*

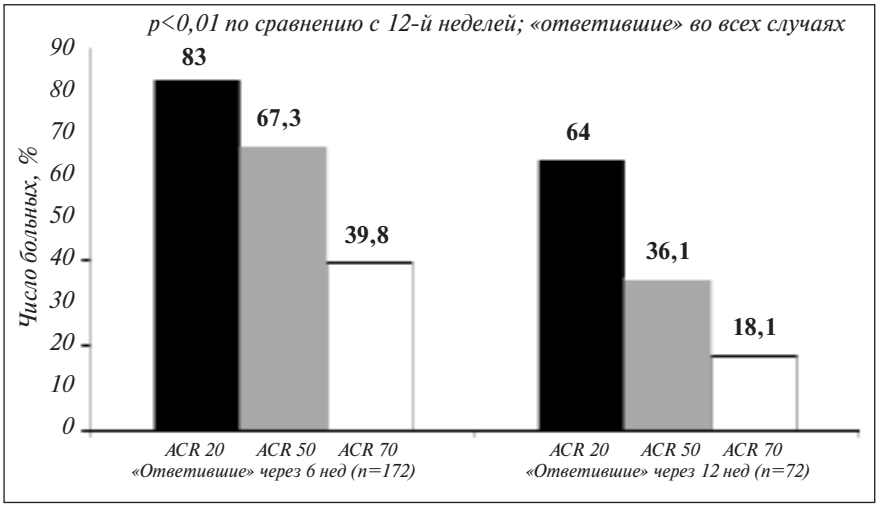

Рис. 6. *Улучшение (ACR 20/50/70) через 6 нед по сравнению с 12-й неделей ассоциируется с эффективностью терапии через 52 нед (исследование RAPID 1)*

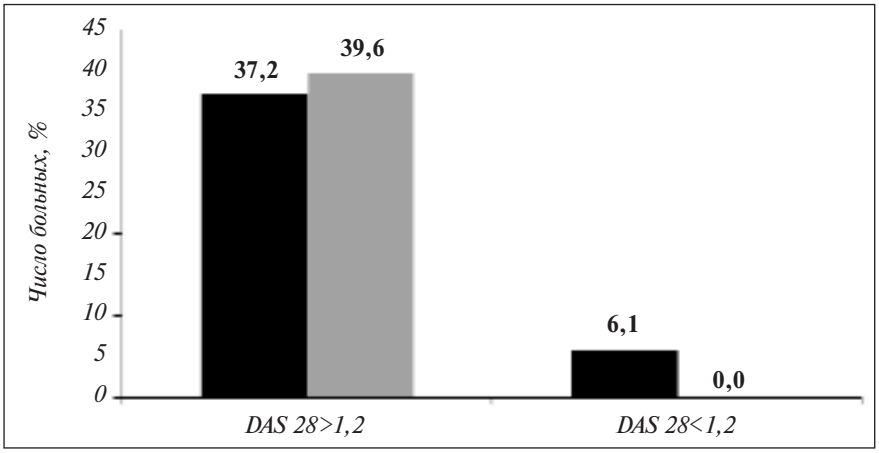

Рис. 7. *Прогнозирование эффективности (низкая активность DAS 28) ЦЗП через 52 нед в зависимости от динамики DAS 28 через 12 нед*

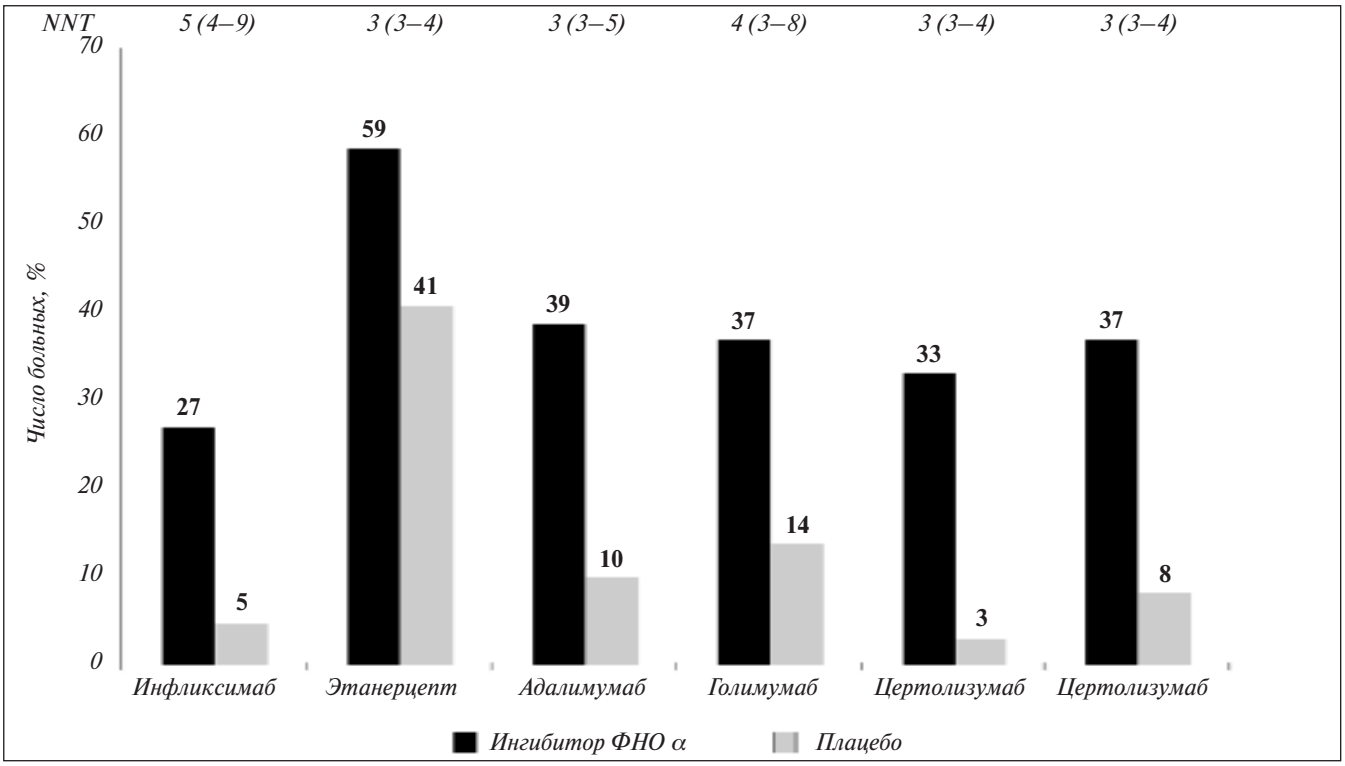

Рис. 8. *Сравнительная эффективность (ACR 50) комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и МТ по сравнению с монотерапией МТ [31].*
NNT (number needed to treat) – число больных, которых необходимо лечить

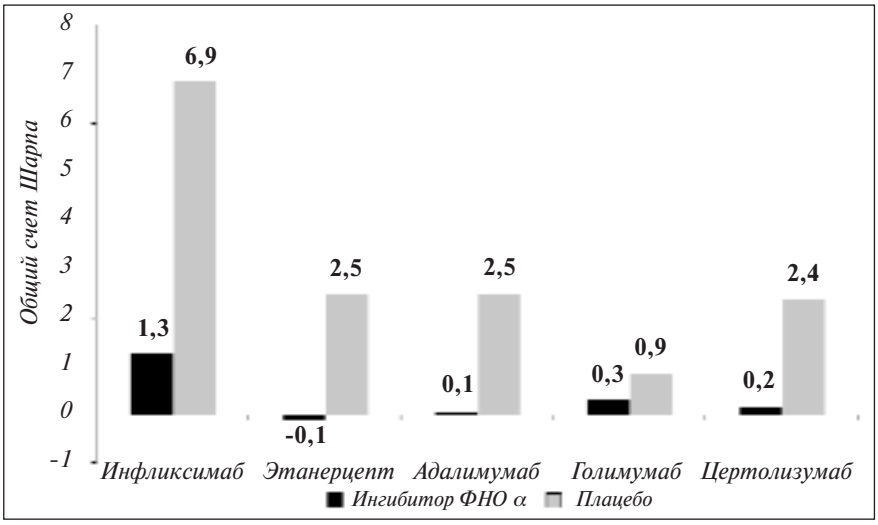

Рис. 9. *Сравнительная эффективность комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и МТ по сравнению с монотерапией МТ в отношении подавления прогрессирования деструкции суставов*

клинически значимого улучшения функциональной активности достигли 57 и 53% больных, принимающих ЦЗП в дозе 200 и 400 мг соответственно (табл. 4).

Влияние терапии ЦЗП на качество жизни было оценено в открытой фазе (2 года наблюдения) исследования RAPID 1 у 345 больных РА, которые получали 200 или 400 мг препарата до 52-й недели, а затем 400 мг в комбинации с МТ до 100-й недели. Отмечено быстрое улучшение функциональной активности (к 12-й неделе), эта тенденция сохранялась до 100 нед лечения. Средние изменения качества жизни (КЖ) по суммарному физическому здоровью SF-36 составили 8,8 пункта при дозе ЦЗП 200 мг и 10 пунктов при дозе ЦЗП 400 мг, изменения суммарного психологического здоровья – 8,3 и 9 пунктов соответственно. Таким образом, через 2 года терапии улучшение КЖ было примерно одинаковым при обеих дозах препарата. Уменьшение усталости пациенты отмечали уже через 1 нед (в среднем на 3 пункта). Около 70% больных к 100-й неделе имели МКЗИ индекса HAQ-DI в среднем на -0,7 в обеих группах как к 52-й, так и к 100-й неделе терапии. Уменьшение боли по ВАШ составило в среднем 39 мм (при МКЗИ=10 мм). Кроме того, на фоне лечения ЦЗП (объединенные данные RAPID 1 и RAPID 2) отмечено уменьшение числа полных пропущенных дней на работе в связи с заболеванием к 52-й неделе терапии ЦЗП в среднем на 5,2 дня ежемесячно по сравнению с группой ПЛ (на 1,6 дня; $p<0,05$). На 6 и 6,7 дня (200 и 400 мг ЦЗП) ежемесячно уменьшилось число дней с ограниченной на 50% трудоспособностью и домашней активностью пациентов по сравнению с группой пациентов, получавших ПЛ и МТ (на 3,2 дня).

В исследовании FAST4WARD установлено статистически значимое улучшение функционального индекса HAQ-DI после первого введения препарата, которое нарастало к 24-й неделе терапии. Клинически значимое

уменьшение боли было отмечено ко второму дню лечения, а существенное улучшение КЖ – к 24-й неделе терапии. Статистически значимые различия по сравнению с ПЛ получены по всем 8 шкалам SF-36, в том числе и по суммарным измерениям физического и психологического здоровья (табл. 5).

Таким образом, терапия ЦЗП у пациентов с РА не только способствует возвращению части больных к трудовой деятельности и повышает их производительность труда, но и улучшает взаимоотношения в семье, увеличивает социальную активность, способствует высвобождению времени для проведения досуга, снижая бремя РА для пациента и общества в целом.

Побочные эффекты

В целом лечение ЦЗП хорошо переносится, а частота прерывания лечения из-за побочных эффектов (ПЭ) была низкой и существенно не отличалась от таковой в группе ПЛ (табл. 6). Наиболее частыми инфекционными осложнениями были инфекции мочевых путей и верхних дыхательных путей. Тяжелые ПЭ (туберкулез, пневмония и гнойное поражение кожи) чаще имели место у пациентов, получавших ЦЗП и МТ, чем ПЛ и МТ. Важно подчеркнуть, что все 10 случаев туберкулеза имели место у пациентов из стран с высокой рас-

Таблица **4**

*Функциональная активность и качество жизни больных РА к 24-й неделе терапии ЦЗП (исследование RAPID 2)**

Исходы	ЦЗП 200 мг + МТ	ЦЗП 400 мг + МТ	ПЛ + МТ
HAQ-DI, баллы	-0,5	-0,5	-0,14
ΔHAQ-DI ⩾0,22 (МКЗИ), %	57	53	11
МКЗИ SF-36, %			
PCS	5,2	5,5	0,9
MCS	12,1	12,4	0,6

Примечание. *p<0,001 во всех случаях.

Таблица **5**

Функциональные исходы и качество жизни больных, получающих ЦЗП, в исследовании FAST4WARD

Исходы	Неделя	Монотерапия ЦЗП 400 мг	ПЛ
HAQ-DI, баллы	1	-0,23	+0,04
	24	-0,36	+0,13
ΔHAQ-DI ⩾0,22 (МКЗИ), %	24	49	12
Боль (ВАШ), мм	1	-16,7	-5,2
	24	-20,6	1,7
МКЗИ боли, %	24	47	17
МКЗИ SF-36, %			
PCS	24	46	16
MCS	24	34	7
Усталость, баллы	24	-1,69	-0,27
МКЗИ усталости, %	24	46	17

Примечание. HAQ-DI – индекс функционального состояния; PCS – суммарный показатель физического здоровья по опроснику SF-36; MCS –суммарный показатель психологического здоровья по опроснику SF-36; МКЗИ – минимальные клинически значимые изменения; *p<0,001 во всех случаях.

Таблица **6**

Побочные эффекты ЦЗП по данным РПКИ

Побочный эффект	Объединенные данные RAPID 1 и RAPID 2 на 100 пациенто-лет			FAST4WARD, абс. число пациентов (%)	
	ПЛ + МТ (n=324)	ЦЗП 200 мг + МТ (n=640)	ЦЗП 400 мг + МТ (n=635)	ПЛ (n=109)	ЦЗП 400 мг (n=111)
Применение, пациенто-лет	132,0	406,7	419,5	–	–
Любые ПЭ:					
всего	264,4	239,1	221,1	63 (57,8)	84 (75,7)
слабые	155,5	162,3	156,4	43 (39,4)	52 (46,8)
умеренные	96,7	79,0	75,6	40 (36,7)	52 (46,8)
тяжелые	14,2	12,5	12,9	11 (10,1)	8 (7,2)
ПЭ, приведшие к прерыванию лечения	3,8	7,2	7,0	2 (1,8)	5 (4,5)
Любые инфекции	73,2	80,9	76,7	16 (14,7)	33 (29,7)
Тяжелые ПЭ	11,9	16,3	16,6	3 (2,8)	8 (7,2)
ПЭ, приведшие к летальному исходу	0,8	0,7	1,2	0	0
Тяжелые инфекции	1,5	6,0	7,1	0	2 (1,8)
Туберкулез	1,5	2,0	1,2	0	2 (1,8)
Злокачественные новообразования	1,5	2,0	1,2	0	2 (1,8)
Кардиоваскулярные осложнения	5,3	4,7	4,8	2 (1,8)	0

Таблица 7

Эффективность (ACR 50) комбинированной терапии ГИБП и МТ у пациентов с развернутым РА, резистентных к МТ, по сравнению с монотерапией МТ [39, 42]

Препарат (исследование)	Год	NNT* (ACR 50)
Инфликсимаб (ATTRACT) [32]	2000	8 (4–35) сравнительная
Этанерцепт (TEMPO) [33]	2004	5 (4–9)
Адалимумаб [34]	2004	3 (2–4)
Голимумаб (GO-FORWARD) [35]	2008	5 (3–9)
Абатацепт (AIM) [36]	2006	4 (3–5)
Ритуксимаб (DANCER) [37]	2006	5 (4–10)
Тоцилизумаб (OPTION) [38]	2008	4 (3–4)
Цертолизумаб (RAPID-1) [14]	2009	4 (3–5)

Примечание. *NNT – number needed to treat (число больных, которых необходимо лечить).

пространенностью этого заболевания. Развитие злокачественных новообразований наблюдалось редко. Они зарегистрированы у 12 пациентов в исследовании RAPID 1, в том числе у одного пациента, получавшего ПЛ (1,1 на 100 пациенто-лет), у 7 пациентов, получавших ЦЗП в дозе 200 мг (2,3 на 100 пациенто-лет), и у 4 пациентов, получавших ЦЗП в дозе 400 мг (1,3 на 100 пациенто-лет). В исследовании RAPID 2 зарегистрировано одно злокачественное новообразование в группе ПЛ (рак мочевого пузыря), одно – у пациентов, леченных ЦЗП в дозе 200 мг (рак яичек), и одно – у пациентов, получавших ЦЗП в дозе 400 мг (рак толстой кишки).

Частота инъекционных реакций была низкой. Они развились у 8 и 7 пациентов, получавших ЦЗП в дозе 200 и 400 мг соответственно, а в исследовании RAPID 2 – только у 1 пациента (<3 на 100 пациенто-лет).

На фоне монотерапии ЦЗП (исследование FAST4WARD) частота ПЭ составила 57,8% в группе ПЛ и 75,7% у пациентов, леченных ЦЗП. Наиболее частыми ПЭ были головные боли, фарингит, инфекция верхних дыхательных путей, диарея, синусит. Частота побочных эффектов, приведших к прерыванию лечения, составила 1,8% (2 пациента) в группе ПЛ (тошнота, пневмония) и 4,5% (5 пациентов), получавших ЦЗП (бактериальный артрит, сальмонеллезный артрит, нарушение функции почек, ишемический инсульт, маточное кровотечение). Летальных исходов не зарегистрировано. Тяжелые инфекционные осложнения отмечены у 2 пациентов (1,8%) в группе ЦЗП. Кроме того, у пациентов, леченных ЦЗП, были зарегистрированы 2 случая доброкачественных опухолей (матки и паращитовидных желез). Инъекционных реакций на фоне монотерапии ЦЗП не зарегистрировано.

Недавно были проведены метаанализы РПКИ, в которые были включены данные исследований RAPID 1 и RAPID 2 [31, 40–42]. У пациентов, резистентных к МТ, достоверных различий по клинической эффективности (рис. 8) и способности тормозить прогрессирование деструкции суставов (рис. 9) между комбинированной терапий ЦЗП и МТ и лечением другими ингибиторами ФНО α не выявлено. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что ЦЗП не отличается по эффективности от других ГИБП (табл. 7).

Таким образом, ЦЗП является новым, эффективным ингибитором ФНО α, применение которого может способствовать оптимизации терапии РА, однако его длительная эффективность и переносимость, а также преимущества перед другими ингибиторами ФНО α [43] требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feldman M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. Immunol Rev 2008;223:7–19.
2. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S.-I. et al. Transmembrane TNF-α: structure, function and interaction with amti-TNF agents. Rheumatology 2010;49:1215–28.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер арх 2007;5:5–8.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. Клин мед 2005;6:8–12.
5. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли-α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2001;1:64–70.
6. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244–79.
7. Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. Curr Opin Pharmacol 2010;10:308–15.
8. Chapman A., Antoniw P., Spitali M. et al. Therapeutic antibody fragments with prolonged in vivo half-life. Nat Biothechnol 1999;17:780–3.
9. Bourne T., Fossati G., Nesbitt A. A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. BioDrugs 2008;22:331–7.
10. Nesbitt A., Fossati G., Bergin M. et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1323–32.
11. Fossati G., Nesbitt A. Certolizumab pegol has a different profile from the other anti-TNFs including golimumab, in a variety of in vitro assays. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):324.
12. Palframan R., Airey M., Moore A. et al. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. J Immunol Methods 2009;348:36–41.
13. Lacroix B., Lovern M., Stockis A. et al. Exposure-response modeling and stimula-

tions of the ACR 20 response with different dosing regimens of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. 11):FRI0110.
14. Keystone E., van der Heijde D., Mason D. et al Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthr Rheum 2008;58:3319–29.
15. Smolen J.S., Landewe R., 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.
16. Weinblatt M., Fleischman R., Emery P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a clinically representative population of patients with active rheumatoid arthritis: results of the REALISTIC phase IIIb randomized controlled study. Arthr Rheum 2010;62(Suppl.):S752[1805].
17. Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis 2009;68:805–11.
18. Fleischman R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on long-term use, patient considerations and the impact of quality of life. Open Access Rheumatol Res Rev 2009;1:95–105.
19. Mease P.J. Certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety. Rheumatology 2010, September 25(on-line).
20. Keystone E., Fleischmann R., Smolen J. et al. The efficacy of certolizumab pegol added to methotrexate is sustained over 2 years in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;60(Suppl.):S622.
21. Smolen J.S., van Vollenhoven R.F., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 3-year data from the RAPID 2 study. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):528[SAT0127].
22. Keystone E.C., Curtis J., Fleishman R. et al. A more rapid clinical response following certolizumab pegol treatment is associated with better 52-week outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):225[THU0163].
23. Schiff M., Keystone E.C., Kvein T.K. et al. DAS 28 (ESR) response at week 12 is predictive of long-term disease activity in rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):543[SAT0008].
24. Carr A., Hewlett S., Hughes R. et al. Rheumatology outcomes: the patients perspective. J Rheumatol 2003;30:880–3.
25. Hewlett S., Cockshott Z., Byron M. et al. Patients perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. Arthr Rheum 2005;53:697–702.
26. Wolfe F., Hawley D.J., Wilson K. et al. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic diseases. J Rheumatol 1996;23:1407–17.
27. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in United States. Arthr Rheum 1998;41:778–99.
28. Durton W., Morrison A., Maclean R., Ruderman E. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. Occup Med 2006;56:18–27.
29. Smolen J.S., Han C., van der Heijde D. et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:716–7.
30. Osterhause J.T., Purcaru O., Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis specific work productivity survey (WPS0RA). Arthr Res Ther 2009;11:R73.
31. Scott D.L., Cope A. New tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? Ann Rheum Dis 2009;68:767–9.
32. Maini R., St. Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999;354(9194):1932–9.
33. 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: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;363:675–81.
34. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52 weeks trial. Arthr Rheum 2004;50:1400–11.
35. Keystone E.C., Genovese M.C., Klaresskog L. et al. Golimumab, a human antibody to TNF-(alpha) given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate: GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009;68:805–11.
36. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistent active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Rheum Dis 2006;144:865–76.
37. Emery P., Fleishmann R., Filipowicz-Sosnovska A. et al. The efficacy and safety of Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthr Rheum 2006;54:1390–400.
38. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet 2008;371:987–97.
39. Kristensen L.E., Christensen R.R., Bliddal H., Geborek P. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR 50 response in three randomized controlled trials of established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Scand J Rheumatol 2007;36:411–7.
40. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.
41. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2010 (on-line).
42. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels R.M. et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol 2010 (on-line).
43. Ruderman E.M. Do we really need five TNF antagonists? Rheumatology 2010;49:1028–9.

Поступила 25.01.10