

Безопасность терапии Адалимумабом

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

Ревматоидный артрит (РА) является самым частым из аутоиммунных заболеваний человека, его распространенность составляет около 0,5-1% всего населения земного шара. Лечение этой болезни остается одной из наиболее сложных задач современной ревматологии. Базисные препараты (БП), которые в настоящее время широко применяются для лечения РА, в известной части случаев оказывают заметное положительное действие на течение этого заболевания. Однако у большинства больных при назначении БП не удается добиться стойкой клинической ремиссии и остановить прогрессирование суставной деструкции.

Одним из самых крупных достижений ревматологии XX века является патогенетическое обоснование и применение биологической терапии. Было показано, что фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) является одним из важных цитокинов в патогенезе РА, и его блокирование является эффективным методом антиревматической терапии. На сегодняшний день существует 3 основных блокатора ФНО-α: инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб (АДА). Первым из них широко был применен инфликсимаб – химерное (75% человеческого белка и 25% мышиного) моноклональное антитело к ФНО-α. АДА начал активно назначаться позже, чем 2 других препарата этого класса. По мере накопления опыта использования ингибиторов ФНО-α было установлено, что нейтрализация ФНО-α способна приводить не только к значительному подавлению иммуно-воспалительного процесса, но и к развитию ряда серьезных побочных эффектов. Безопасность применения этих средств стала восприниматься как важная проблема антиревматической терапии [1,2]. Настоящая статья посвящена безопасности назначения АДА, который сравнительно недавно был разрешен для применения в России.

Ж.В.Браун выделяет 7 основных типов побочного действия антагонистов ФНО-α [3]:

- 1) инфекции, включая сепсис и туберкулез;
- 2) злокачественные заболевания – в частности, лимфомы;
- 3) гематологическая патология типа анемии и панцитопении;
- 4) демиелинизирующие заболевания и neuropathia;
- 5) ухудшение симптомов застойной сердечной недостаточности;
- 6) продукция аутоантител и развитие аутоиммунных реакций;
- 7). инъекционные (инфузионные) и аллергические реакции.

Характер этих побочных эффектов определяет и противопоказания для применения ингибиторов ФНО-α: онкологические злокачественные заболевания, активные инфекции, демиелинизирующие болезни, выраженная недостаточность кровообращения, значительные цитопении. Эти препараты не рекомендуется назначать также при беременности. Относительными противопоказаниями являются признаки нарушения функций внутренних органов и аллергические реакции на введение белковых препаратов.

Представляет большой интерес выяснить, в какой степени различным антагонистам ФНО-α свойственны побочные эффекты, присущие всем представителям этого класса препаратов, и каковы индивидуальные особенности переносимости каждого из применяемых антицитокинов.

Адалимумаб (Adalimumab, HUMIRA, Abbott Laboratories, США) является первым и пока единственным препаратом, представляющим собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО-α. Он разрешен к применению в США (FDA, декабрь 2002) и странах Западной Европы (ЕМЕА, сентябрь 2003), а в начале 2007 зарегистрирован в России. В настоящее время АДА разрешен к применению в 67 странах мира. Более 180 000 пациентов уже пролечено этим препаратом. Основное показание для применения АДА – тяжелый или умеренно тяжелый РА, при котором недостаточно эффективны один или более БП. Кроме того, АДА может применяться как препарат «первого ряда» у пациентов с ранним быстро прогрессирующим тяжелым РА, а также у больных псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом, плохо поддающихся обычной терапии [4].

Накопленный к настоящему времени обширный клинический материал свидетельствует о хорошей переносимости АДА, что в значительной степени связано с полностью человеческой структурой данного препарата и подкожным путем его введения. Наиболее частым побочным эффектом АДА является легкая воспалительная реакция в местах его инъекций. Нередко (чаще чем в 1% случаев) описываются также инфекции дыхательных и мочевых путей, вирусные инфекции (включая герпетическую), кандидоз, диарея, стоматит, дерматит, тошнота, головная боль, повышение температуры, боли в мышцах, головокружение, парестезии, астения, лимфопения, повышение печеночных ферментов. У большинства больных назначение АДА оказывается вполне безопасным и не обнаруживает препятствий для длительного лечения.

В первом же клиническом исследовании АДА было показано, что переносимость препарата была очень хорошей – сопоставимой с переносимостью плацебо [5].

Высокую общую частоту побочных эффектов как в группе АДА (98,84%), так и в контрольной группе (95,45%) наблюдали также van de Putte и соавторы [6]. У больных, получавших АДА, по сравнению с контролем достоверно чаще встречались головная боль, инъекционные реакции (локальная эритема, зуд, геморрагии, боль и/или припухлость), кожная сыпь (не связанная с инъекциями) и зуд. В частности, инъекционные местные реакции отмечались у 10,6% больных в группе АДА и у 0,9% в контрольной группе. Частота серьезных побочных эффектов, инфекций, серьезных инфекций (т.е. требующих лечения антибиотиками или госпитализации), онкологических заболеваний и прекращения терапии в связи с ее непереносимостью в обеих группах достоверно не различалась. Не зарегистрировано ни одного случая развития туберкулеза. Интересно, что количество серьезных побочных реакций при назначении плацебо (14,5%) было даже несколько больше, чем в группе АДА (12,2%). Зависимости развития или выраженности серьезных побочных эффектов от дозы АДА (20 или 40 мг еженедельно либо один раз в 2 недели) не отмечено.

А. N. Bennet и соавторы [7] при анализе переносимости АДА в рутинной клинической практике нашли, что из 70 больных РА побочные эффекты регистрировались у 12 (17%). У 5 (7%) они были клинически значимыми и привели к отмене АДА: остро развившаяся одышка; анафилактическая реакция с отеком лица и кожной сыпью; обострение сопутствующей системной красной волчанки с повышением уровня печеночных ферментов (каждый побочный эффект у одного больного); тяжелая тошнота и гриппоподобный синдром у 2 пациентов. Нетяжелые побочные эффекты, встретившиеся у 7 (10%) больных и не потребовавшие отмены АДА, включали инъекционные реакции (4 больных), тошноту, развитие бронхиальной астмы и инфекции мягких тканей (каждый у одного больного).

Исследование STAR [8] было специально посвящено изучению безопасности лечения АДА и включало 636 больных РА. 318 пациентов получали стандартную терапию (традиционные базисные лекарственные средства, малые дозы глюкокортикоидов и нестероидные противовоспалительные препараты) и АДА по 40 мг 1 раз в 2 недели. Контрольная группа, также состоявшая из 318 больных, на фоне аналогичной стандартной антиревматической терапии вместо АДА получала плацебо. Длительность лечения составила 24 недели. В результате было установлено, что переносимость АДА и плацебо в данном исследовании оказалась одинаковой: побочные эффекты наблюдались у 86,5% больных в группе получавших АДА и 82,7% в группе плацебо. Важно отметить, что различий между группами в частоте серьезных побочных эффектов (5,3%-6,9%) не было, также как и инфекционных осложнений (52,2%-49,4%), в том числе серьезных инфекций (1,3%-1,9%). Отмена терапии потребовалась только

у 2,8% больных, лечившихся АДА, и у 2,2% в контрольной группе.

Двойное слепое исследование ARMADA, включавшее 271 пациента, было посвящено сопоставлению результатов назначения больным РА различных доз АДА (20, 40 и 80 мг) в сочетании с метотрексатом и монотерапии метотрексатом [9]. Общее число инфекций в этих группах не различалось. У 2 пациентов на фоне терапии АДА развилась пневмония, которую успешно лечили антибиотиками, и оба больных остались в исследовании. Всего из-за побочных явлений выбыли из исследования 7 больных. 4 из них получали АДА по 20 мг (кожная гипертрофия; зуд; местная инъекционная реакция; кашель и слабость), один — АДА по 80 мг (аденокарцинома толстой кишки) и 2 — плацебо (асептический некроз головки бедра и аллергическая реакция). Авторы приходят к заключению о хорошей переносимости АДА и подчеркивают, что ни у одного пациента не развились оппортунистические инфекции, в том числе туберкулез.

В последующем 262 пациента (из 271) были переведены на открытое назначение АДА; 168 больных остались в исследовании после 4 лет лечения. За весь период наблюдения выбыли из исследования в связи с побочными явлениями 12% больных. Суммарная частота серьезных инфекций и онкологических заболеваний соответствовала таковой в общей популяции больных РА, но обращает на себя внимание частота базально-клеточных раков кожи (5 случаев). По-прежнему не было зарегистрировано случаев развития туберкулеза, хотя среди получавших АДА у 9 больных (4,3%) до начала терапии была положительная проба Манту. Все они получили стандартное профилактическое лечение изониазидом. В целом частота и характер побочных эффектов за время длительного назначения АДА существенно не отличались от соответствующих показателей в течение двойного слепого периода наблюдения и соответствовали вполне удовлетворительной переносимости препарата [10].

В крупном двойном слепом исследовании PREMIER 799 больных ранним и очень активным РА были рандомизированно разделены на 3 группы. Одна из них (257 чел.) получала МТ 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. Общая частота серьезных побочных реакций во всех группах не различалась, но серьезные инфекции при назначении АДА (3 больных — пневмония, целлюлит, септический артрит) встретились несколько реже, чем при назначении МТ (7 больных), и достоверно реже по сравнению с комбинацией обоих препаратов (9 больных с серьезными инфекциями). Не было также достоверных отличий в частоте злокачественных заболеваний, диагностированных в течение двух лет наблюдения [11].

По данным обзора F. Navarro-Sarabia и соавт. [12],

проанализировавших 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которые вошли 2390 пациентов, частота побочных эффектов у пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, мало отличалась от таковой в контроле (монотерапия МТ). АДА назначался в дозах 20, 40 и 80 мг еженедельно или один раз в 2 недели. В 5 из 6 этих исследований существенных различий между группами АДА и плацебо не отмечалось. Только в одной работе [13] наблюдались достоверные различия между АДА и плацебо по частоте развития серьезных инфекций и обнаружения в сыворотке антител к ДНК (анти-ДНК) и антинуклеарного фактора (АНФ). Среди пациентов, получавших АДА, серьезные инфекции регистрировались у 3,81% по сравнению с 0,5% в группе плацебо. АНФ в группе АДА был обнаружен у 16,10%, анти-ДНК — у 9,5%; в группе плацебо — у 11,8% и 0,7%, соответственно.

Очень большое количество больных РА, у которых целенаправленно изучалась безопасность АДА, рассматривается в работе М.Н. Schiff и соавторов [14]. Они проанализировали обобщенные материалы ряда основных РКИ и открытых наблюдений в течение 4-летнего (2002-2005 гг.) периода применения АДА в США (10050 пациентов, 12506 пациенто-лет). Полученные результаты свидетельствуют о том, что лечение этим препаратом больных РА хорошо переносится и в основном безопасно. В частности, частота серьезных инфекций (5,1/100 пациенто-лет) не отличалась от таковой в популяции больных РА, никогда не получавших ингибиторов ФНО- α .

Еще большим материалом располагают Burmester и соавторы, которые провели аналогичный анализ безопасности АДА год спустя и включили в него РА, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), анкилозирующий артрит (АС), псориатический артрит и болезнь Крона [15]. Больные РА составляли большинство: 12202 пациента, 16973 пациенто-лет. Авторы не только подтвердили выводы предыдущего исследования, но установили также, что на фоне терапии АДА значительно снижается летальность от указанных заболеваний (по сравнению с соответствующими показателями до введения в практику антагонистов ФНО- α). Среди больных ЮРА и АС в процессе лечения АДА вообще не было зарегистрировано летальных исходов.

Особый интерес представляет оценка сравнительной эффективности АДА и других ингибиторов ФНО- α . Прямые сопоставления в этом отношении не проводились, и многие ревматологи считают переносимость 3^х главных представителей этого класса препаратов в принципе одинаковой. Тем не менее, по данным некоторых исследований, АДА обнаруживал определенные преимущества перед двумя другими препаратами. Прежде всего, его полностью человеческая структура и подкожный способ введения объясняют редкость и слабую выраженность инъекционных реакций, что выгодно отличает АДА от биологических препаратов, вводимых внутривенно.

Одной из вероятных причин постепенного снижения лечебного эффекта антагонистов ФНО- α считается постепенная выработка нейтрализующих антител к этим препаратам, особенно к химерным, содержащим в своей молекуле мышинный белок. Так, при лечении химерным инфликсимабом в сочетании с метотрексатом антитела к нему обнаруживались у 11% пациентов [16]. Назначение АДА, имеющего структуру человеческого белка, сопровождалось появлением антител к нему только у 6%, а при его комбинировании с метотрексатом — всего у 1% больных. [17]. Отмечается, что при лечении адалимумабом не наблюдалось развития васкулитов, и это, возможно, также связано с меньшей иммуногенностью данного препарата.

При назначении антагонистов ФНО- α особую настороженность вызывает риск возможного развития туберкулеза или обострения латентных форм этого заболевания. В этом плане обращается внимание на ряд наблюдений, в которых среди больных с развившимся на фоне анти-ФНО- α терапии туберкулезом не было ни одного, лечившегося АДА [18,19].

При анализе тяжелых грибковых инфекций, развившихся у 281 пациента на фоне лечения антагонистами ФНО- α , оказалось, что в 80% случаев эти больные получали инфликсимаб, в 16% — этанерцепт и только в 4% — АДА [20].

W.G. Dixon и соавт. сравнили частоту серьезных инфекций у 8659 больных РА, лечившихся антагонистами ФНО- α , и у 2170 пациентов, получавших стандартную базисную терапию /21/. При этом анализировалась частота развития инфекций в различные временные периоды: только время лечения; время лечения плюс 90 дней после отмены терапии; весь период времени после отмены терапии независимо от его длительности. Оказалось, что при любом из 3^х указанных вариантов расчета частота серьезных инфекций у лечившихся АДА, этанерцептом и инфликсимабом достоверно не отличалась. Так, среди когда-либо лечившихся сопоставляемыми препаратами частота серьезных инфекций в расчете на 1000 пациенто-лет составила: обычная базисная терапия — 39,2; этанерцепт — 61,7; инфликсимаб — 68,9; АДА — 54,2.

Особый интерес представляет сравнение переносимости антагонистов ФНО- α при вынужденной замене одного из них на другой. В работе S.N. Nikas и соавт. [22], описывается группа из 24 больных РА, у 16 из которых инфликсимаб был отменен из-за непереносимости и у остальных из-за неэффективности. Побочные эффекты, приведшие к отмене этого препарата, включали инфекции у 6 больных (в том числе туберкулез у двух), аллергические реакции у 9 и парестезии у одного. Эти больные были переведены на терапию АДА в течение года. За это время только 4 пациента прекратили лечение: 2 из-за неэффективности и 2 в связи с побочными эффектами (аллергическая реакция и герпетическая инфекция).

Таким образом, на основании анализа много-

численных опубликованных материалов можно обоснованно заключить, что АДА является не только высоко эффективным, но и в значительной степени безопасным биологическим препаратом. Необходимо также иметь в виду, что для обес-

печения его хорошей переносимости обязателен строгий учет противопоказаний для всего класса ингибиторов ФНО- α . Препарат заслуженно занимает одно из важных мест в современной антицитокиновой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите. *Клин. фармакол. терапия*, 2007, 1, 71-74.
- 2 Алекберова З.С. Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита. *Научно-практ. ревматология*, 2007, 4, 103-108.
- 3 Braun J., Sieper J., Dreban M. et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann.Rheum.Dis.*, 2002, 61, suppl.III, 51-60.
- 4 Kavanaugh A, Tutuncu Z, Catalan-Sanchez T. Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathy including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.*, 2006, 18, 347-353.
- 5 Kempeni J. Preliminary results of early clinical trials with the fully human anti-TNF α monoclonal antibody D2E7. *Ann.Rheum.Dis.*, 1999, 58, suppl.1, 170-172.
- 6 Van de Putte L.B.A., Atkins C., Valaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann. Rheum.Dis.*, 2004, 63, 508-516.
- 7 Bennett A.N., Peterson P., Zain A. et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology*, 2005, 44, 1026-1031.
- 8 Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti-TNF- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (safety trial of adalimumab in rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2003, 30, 2563-2571.
- 9 Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *Arthr.Rheum.*, 2003, 48, 35-45.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2006; 33, 1075-1081.
- 13 Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumour 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, 1400-1411.
- 14 Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analysis of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.Dis.*, 2006, 65, 889-894.
- 15 Burmester G.R., Mease P.J., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety profile in global clinical trials and reduction in standardized mortality ratios (SMR) across multiple indications. *Arthr.Rheum.*, 2007, 56, suppl., S399.
- 16 Lipsky P., Heijde van der D., St Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *NewEngl.J.Med.*, 2000, 343, 1594-1602.
- 17 Anderson P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their immunogenicity profiles. *Semin. Arthr.Rheum.*, 2005, 34, suppl.I, 19-22.
- 18 Opris D., Balanescu A., Bojinca A. et al. Tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, suppl.II, 496.
- 19 Akkoc N., San I., Akar S. et al. Tuberculosis in patients on anti-TNF therapy in Turkey. *Ann.Rheum. Dis.*, 2006, 65, suppl.II, 499-500.
- 20 Tsiodras S., Samonis G., Boumpas D.T., Kontoyiannis D.P. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin.Proc.*, 2008, 83, 181-94.
- 21 Dixon W.G., Symmons D.P.M., Lunt M. Serious infection following anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 2007, 56, 2896-2904.
- 22 Nikas S.N., Voulgari P.V., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, 257-260.