

СОДЕРЖАНИЕ

Место голимумаба в лечении ревматоидного артрита.	2
<i>Е.Л. Насонов</i>	
Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите	11
<i>Ш.Ф. Эрдес</i>	
Результаты оценки эффективности и безопасности голимумаба — нового ингибитора фактора некроза опухоли α — в лечении псориатического артрита.	17
<i>Т.В. Коротаева</i>	
Мнение пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов и позвоночника о лечении голимумабом	23
<i>В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Погожева, Е.Л. Насонов</i>	

Место голимумаба в лечении ревматоидного артрита

Е.Л. Насонов

Федеральное
бюджетное
государственное
учреждение
«Научно-
исследовательский
институт
ревматологии»
РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное системное заболевание с преимущественным поражением суставов, частота которого в популяции колеблется от 0,5 до 2% [1]. За последние 20 лет в лечении РА достигнуты огромные успехи. Это связано как с совершенствованием стратегии фармакотерапии (концепция «Лечение до достижения цели») [2], так и с разработкой широкого спектра лекарственных препаратов (так называемые генно-инженерные биологические препараты — ГИБП), специфически воздействующих на важнейшие звенья иммунопатогенеза РА [3, 4]. Первой и наиболее хорошо изученной «терапевтической мишенью» при РА является провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли α (ФНО α), который не только обладает прямым провоспалительным и деструктивным действием в отношении всех компонентов сустава, но и индуцирует синтез других провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ 1), ИЛ 6, ИЛ 8 и др. [5, 6]. Именно это и послужило теоретическим обоснованием для формирования нового направления в лечении РА и других иммуновоспалительных ревматических болезней, связанного с созданием препаратов, ингибирующих биологическую активность ФНО α [7].

Голимумаб (ГЛМ), также известный как CNTO-148, — полностью человеческие моноклональные антитела (МАТ; G1-k) к ФНО α (молекулярная масса 150 кДа), связывающие растворимую и мембранную формы ФНО α . Для получения ГЛМ были использованы специальные линии NuMab (Medarex) трансгенных мышей, у которых ген, кодирующий мышиные иммуноглобулины, супрессирован, а функционирует только введенный в геном ген иммуноглобулинов человека [8]. При иммунизации этих мышей ФНО α получен клон гибридомных клеток, секретирующих полностью человеческие антитела к ФНО α [9, 10].

Будучи полностью человеческим антителом, ГЛМ напоминает в этом отношении адалимумаб (АДА) и отличается от инфликсимаба (ИНФ), который является химерным моноклональным антителом [10]. Безопасность при длительном применении, иммуномодулирующие свойства и влияние препарата на течение беременности и лактацию детально изучены на приматах [11, 12]. В опытах *in vitro* было показано, что аффинность ГЛМ к растворимой (р) форме ФНО α такая же, как у этанерцепта (ЭТЦ), и выше, чем у ИНФ (в

2,4 раза) и АДА (в 7,1 раза). Значение IC_{50} сходно с ЭТЦ, но ниже (в 2,5–5,7 раза), чем у ИНФ и АДА. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что для достижения фармакологического эффекта требуются более низкие концентрации ГЛМ, чем ИНФ и АДА. Аффинность ГЛМ, как и других МАТ к ФНО α , к трансмембранному (тм) ФНО α в 20–1400 раз ниже, чем к рФНО α . В опытах *in vivo* (модель артрита у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ФНО α Tg197) было показано, что эффект ГЛМ проявляется в более низкой концентрации (1 мг/кг), чем ИНФ (10 мг/кг). При подкожном введении ГЛМ подавляет морфологические проявления артрита и синтез провоспалительных цитокинов [9, 10]. ГЛМ отличается высокой стабильностью, что позволяет хранить его в жидкой форме (концентрация 100 мг/мл) при температуре 5 °С в течение не менее 18 мес.

Фармакокинетические параметры ГЛМ зависят от дозы как при подкожном, так и при внутривенном введении, равновесная концентрация достигается через 12 нед [13–15]. При подкожном введении ГЛМ здоровым добровольцам максимальная концентрация в сыворотке (2,5 мкг/мл) достигается через 2–6 дней. Сочетанное применение метотрексата (МТ) приводит к равновесному состоянию сывороточной концентрации в пределах 0,4–0,5 мкг/мл, которая на 52% выше, чем без использования МТ. Это свидетельствует о важном положительном лекарственном взаимодействии между ГЛМ и МТ. Продолжительность полужизни зависит от дозы и составляет 6,6 сут при использовании ГЛМ в дозе 0,1 мг/кг и 19,3 сут — в дозе 10 мг/кг. Основываясь на популяционной фармакокинетической модели, у пациента с массой тела 70 кг среднее значение клиренса составляет 1,38–1,99 л/сут, а объем распределения — 22,6–26,7 л. Применение МТ снижает клиренс ГЛМ на 17,1%.

Клинические исследования

Данные основных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), касающихся эффективности ГЛМ при РА, суммированы в табл. 1 и 2.

ГЛМ исследовали в РПКИ фазы II у 172 пациентов с РА, активным несмотря на лечение МТ (≥ 10 мг/нед) в течение ≥ 3 мес [16]. Критериями включения были число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов ≥ 6 и по крайней мере один из следующих признаков:

Таблица 1. Характеристика основных клинических испытаний ГЛМ при РА

Авторы, источник (исследование)	n	Возраст, годы	Неэффективность МТ	Неэффективность ингибиторов ФНО α	HAQ	DAS 28-СРБ	Длительность заболевания, годы
Kay J. et al. [16] (исследование фазы II)*	172	50 [50; 64]	+	–	1,7 [1,5; 2,0]	5,3 [4,5; 6,22]	8,2 [4,1; 14,3]
Keystone E.C. et al. [17] (GO-FORWARD; фаза III)*	444	51 [42; 59]	+	–	1,37 [1,0; 1,9]	5,1 [4,0; 5,6]	4,5 [2,1; 9,7]
Emery P. et al. [19] (GO-BEFORE; фаза III)	637	51±11	+	–	1,5±0,7	5,1±1,0	3,5±5,7
Smolen J.S. et al. [21] (GO-AFTER; фаза III)*	461	55 [44; 63]	+	+	1,6 [1,1; 2,0]	6,3 [5,6; 7,2]	9,6 [5,6; 17,2]
Tanaka Y. et al. [23] (GO-FORTH)	269	20–75	+	–	0,9–1,0	5,5–5,6	1–10
Kremer J. et al. [24] (внутривенно ГЛМ; фаза III)	643	51 (нд)	+	–	1,5 (нд)	нд	6,3 (нд)

Примечание. * – данные представлены в формате: медиана [24-й; 75-й перцентили]; нд – нет данных.

уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 15 мг%, СОЭ ≥ 28 мм/ч, продолжительность утренней скованности ≥ 30 мин. Пациенты принимали стабильную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК; ≤ 19 мг/сут в пересчете на преднизолон). Пациенты были разделены на 5 групп: плацебо (ПЛ), ГЛМ 50 или 100 мг подкожно каждые 2 или 4 нед. Все пациенты продолжали принимать стабильную дозу МТ (по крайней мере 10 мг/нед). Через 16 нед эффект терапии по ACR 20 (20% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов – первичная конечная точка) на фоне комбинированной терапии ГЛМ и МТ (суммарные резуль-

таты) был выше, чем монотерапии МТ (61,3% против 37,1%; $p=0,01$). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффективность терапии (79,4%) была выше ($p<0,001$) у пациентов, получавших максимальную дозу ГЛМ (100 мг каждые 2 нед). Сходные данные были получены и при анализе вторичных конечных точек (ACR и DAS 28). Так, частота ремиссии ($DAS\ 28 \leq 2,6$) у пациентов, получавших ГЛМ и МТ, составила 26,3%, в то время как в группе ПЛ и МТ – только 5,7% ($p=0,009$). Примечательно, что четкой зависимости эффекта от дозы ГЛМ не выявлено. Это, вероятно, может быть связано с небольшим числом пациентов, включенных в каждую из сравниваемых групп.

Таблица 2. Эффективность ГЛМ при РА по данным РПКИ

Авторы, источник (исследование)	Длительность, нед	Лечение	Эффективность, %			
			ACR 20	ACR 50	ACR 70	DAS 28-СРБ (ремиссия)
Kay J. et al. [16]	16	ПЛ + МТ	37,1	5,7	0,0	5,7
		ГЛМ 50 мг (4 нед) + МТ	60	31,1*	8,6	20
		ГЛМ 50 мг (2 нед) + МТ	50	23,5*	14,7*	26,6*
		ГЛМ 100 мг (4 нед) + МТ	55,9	29,4*	17,6*	32,4*
		ГЛМ 100 мг (2 нед) + МТ	79,4*	32,4*	8,8	26,5*
		ГЛМ (все схемы) + МТ	61,3*	30,7*	12,4*	26,3
Keystone E.C. et al. [17] (GO-FORWARD)	14/24	ПЛ + МТ (n=133)	33,1/27,8	9,8/13,5	3,8/5,3	нд
		ГЛМ 100 мг (4 нед) + ПЛ (n=133)	44,4/35,3	20,3*/19,5	7,5/11,3	нд
		ГЛМ 50 мг (4 нед) + МТ (n=89)	55,1*/59,6*	34,8*/37,1*	13,5*/20,2*	нд
		ГЛМ 100 мг (4 нед) + МТ (n=89)	56,2*/59,6*	29,2*/32,6*	9,0/14,6*	нд
Emery P. et al. [19] (GO-BEFORE)	24	ПЛ + МТ (n=160)	49,4	29,4	15,6	28,1
		ГЛМ 100 мг (4 нед) + ПЛ (n=100)	51,6	32,7	13,8	25,2
		ГЛМ 50 мг (4 нед) + МТ (n=159)	61,6*	40,3*	23,9	38,4*
		ГЛМ 100 мг (4 нед) + МТ (n=159)	61,6*	36,5	18,2	37,7
Smolen J. S. et al. [21] (GO-AFTER)	14/24	ПЛ + МТ (n=155)	18/15	6/5	2/3	1/3
		ГЛМ 50 мг (4 нед) + БПВП (n=153)	35*/34*	16*/18*	10*/12*	13*/10*
		ГЛМ 100 мг (4 нед) + БПВП (n=153)	38*/44*	20*/20*	9*/10*	12*/16*
Tanaka Y. et al. [23] (GO-FORTH)	14/24	ПЛ + ГЛМ	27,3/33,0*	9,1/14,8*	2,2/5,7*	3,4/6,8
		ГЛМ 50 мг (4 нед.) + МТ	72,1/70,9*	43,0/41,9*	22,1/26/7*	31, 4/34,9*
		ГЛМ 500 мг (4 нед.) + МТ	74,7/74,7*	37,9/48,3*	13,8/21/8*	18,4/21,8*
		ГЛМ (обе группы)	73,4/72,8*	40,5/45/1*	17,9/24,3*	24,9/28,3*
Kremer J. et al. [24] (внутривенно ГЛМ)	14/24	ПЛ + МТ	27,9/24,8	13,2/9,3	4,7/3,1	10,1/7,0
		ГЛМ + ПЛ (всего)	44,0*/26,1	16/10,1	4,3/4,7	15,2/8,6
		ГЛМ + МТ (всего)	53,5*/43,6*	21,4/21,8*	6,2/7,0	18,3*/18,7*

Примечание. * – $p<0,05$ по сравнению с ПЛ. БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

В целом полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности ГЛМ (по сравнению с ПЛ) у пациентов с недостаточной эффективностью монотерапии МТ и об отсутствии преимуществ в отношении эффективности при более частом (1 раз в 2 нед) назначении препарата.

Принципиальные результаты получены в рамках исследований фазы III, в которые вошли пациенты с различными демографическими характеристиками и вариантами течения РА. В исследование GO-FORWARD (GOlimumab FOR subjects With Active RA Despite methotrexate) были включены пациенты с недостаточным эффектом МТ [17, 18], в исследование GO-BEFORE (GOlimumab Before Employing MTX as the First-line Option in the treatment of Rheumatoid arthritis Early onset) — пациенты, не получавшие МТ [19, 20], в исследование GO-AFTER (GOlimumab in patients with active rheumatoid arthritis AFTER treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors) — пациенты с резистентностью к ингибиторам ФНО α [21, 22], в исследование GO-FORTH — пациенты, резистентные к МТ [23]. Кроме того, было проведено два специальных исследования, посвященных эффективности внутривенных инфузий ГЛМ [24, 25].

Исследование GO-FORWARD

Исследование GO-FORWARD представляет собой 1-годичное РПКИ, в которое было включено 444 пациента с недостаточной эффективностью МТ (≥ 3 мес в дозе 15–25 мг/нед в течение последних 3 нед) [17]. Критериями включения были ≥ 4 ЧПС и ЧБС и не менее двух следующих признаков: уровень СРБ $\geq 1,5$ мг/%, СОЭ ≥ 28 мм/ч, утренняя скованность ≥ 30 мин, эрозии в суставах по данным рентгенологического исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ), обнаружение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) или ревматоидного фактора (РФ). Допускался прием стабильных доз НПВП и ГК (<10 мг/сут), однако пациентам было рекомендовано отказаться от приема любых БПВП за 4 нед до включения в исследование. Через 16 нед у пациентов, у которых не отмечалось улучшения (уменьшение ЧБС и ЧПС менее чем на 20%), допускалась корректировка дозы препарата (за исключением группы пациентов, получавших комбинированную терапию ГЛМ в дозе 100 мг и МТ). Следует обратить внимание на то, что у пациентов, включенных в исследование GO-FORWARD, продолжительность заболевания (4,4–6,7 года), ЧБС (21–26), ЧПС (11–13) и значение индекса DAS 28 (4,8–5,1) были ниже, чем у пациентов, включенных в исследования, в которых изучались другие ГИБП. Средняя доза МТ составила 15 мг, более половины пациентов принимали МТ свыше 3 лет до включения в исследование.

Через 14 нед, несмотря на хороший эффект в группе ПЛ, у пациентов, получавших ГЛМ в дозе как 50 мг, так и 100 мг (в комбинации с МТ), эффект по ACR 20 был выше, чем в группе ПЛ (55,1; 56,2% против 33,1%; $p<0,001$). При этом различий в эффективности монотерапии МТ и ГЛМ не выявлено (33,1% против 44,4%; $p=0,059$). Сходные результаты получены и через 24 нед (см. табл. 2). В целом материалы исследования GO-FORWARD подтверждают данные фазы II о том, что комбинированная терапия ГЛМ и МТ эффективнее монотерапии МТ, а различия в эффективности монотерапии МТ и ГЛМ отсутствуют. Кроме того, не выявлено существенных различий в отношении эффективности ГЛМ в дозах 50 и 100 мг. Эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ (ACR 20) сохраняется в

течение 1 года терапии независимо от дозы препарата (ГЛМ 50 мг — 64%, а ГЛМ 100 мг — 58%; $p>0,05$) [18] и после 2 лет терапии [26].

Кроме того, у значительно большего числа пациентов, получавших комбинированную терапию ГЛМ и МТ, отмечено клинически значимое снижение индекса HAQ ($>0,25$).

Исследование GO-BEFORE

GO-BEFORE — многоцентровое РПКИ, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ у пациентов, не получавших ранее МТ [19]. В исследование вошло 637 пациентов с ранним РА (длительность заболевания от 1 до 1,8 года). Пациенты были рандомизированы на 4 группы: МТ и ПЛ (группа 1), ГЛМ 100 мг и ПЛ (группа 2), ГЛМ 50 мг и МТ (группа 3) и ГЛМ 100 мг и МТ (группа 4). ГЛМ назначали 1 раз в 4 нед, подкожно, средняя доза МТ составила 20 мг. Через 24 нед эффективность терапии (ACR 50) в группе 1 (29,4%) не отличалась от таковой в группах 3 и 4 (38,4%; $p=0,053$). Различий в эффективности между монотерапиями МТ и ГЛМ не выявлено: эффект по ACR 50 имел место у 29,4 и 33,1% пациентов соответственно ($p>0,05$). Отмечена тенденция к более высокой эффективности комбинированной терапии ГЛМ 50 мг (61,6%) и ГЛМ 100 мг (61,6%) в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ (49,4%; $p=0,028$). Примечательно, что различия в эффективности были заметны уже через 4 нед от начала терапии. Отмечены также достоверные преимущества комбинированной терапии ГЛМ и МТ в отношении положительной динамики индекса HAQ ($p=0,014$), особенно при применении ГЛМ в дозе 100 мг. Таким образом, комбинированная терапия ГЛМ и МТ в определенной степени превосходит по эффективности монотерапию МТ у пациентов, не получавших ранее МТ, причем (как и в исследовании GO-FORWARD) различий в эффективности лечения ГЛМ в дозах 50 и 100 мг не отмечено. Примечательно, что комбинированная терапия ГЛМ и МТ особенно эффективна в подгруппах пациентов с наиболее тяжелым и активным субтипом заболевания, по сравнению с общей популяцией пациентов, вошедших в исследование GO-BEFORE [27]. Так, например, если в общей популяции пациентов частота развития ремиссии в группе МТ составила 26,3%, а в группе комбинированной терапии ГЛМ (100 мг) и МТ — 39,6% (разница 13,3%), то у пациентов с активным поражением суставов (ЧПС >20 , ЧБС >12) — соответственно 11,4 и 34,9% (разница 23,5%). Сходные данные получены и в отношении динамики индекса HAQ и прогрессирования деструкции суставов.

В недавних исследованиях было показано, что комбинированная терапия ГЛМ и МТ чаще индуцирует развитие ремиссии, чем монотерапия МТ, при использовании новых критериев ACR/EULAR [28]. Согласно последним ремиссией считается состояние, при котором ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/%, оценка состояния здоровья по мнению пациента ≤ 1 см (по визуальной аналоговой шкале от 1 до 10 см; критерии Boolean) или значение SDAI $\leq 3,3$. В исследовании GO-BEFORE в группе монотерапии МТ частота ремиссии по критериям Boolean составила 6,3%, а по индексу DAS 28 — 8,1%, в то время как на фоне терапии ГЛМ и МТ — 13,2 и 15,4% соответственно ($p<0,05$ в обоих случаях). Сходные результаты получены в исследовании GO-FORWARD. Частота ремиссии в группе монотерапии МТ составила 1,5 и 2,3%, а в группе комбинированной терапии ГЛМ и МТ — 11,2 и 12,9% ($p<0,05$) [29].

Исследование GO-AFTER

Исследование GO-AFTER, как и предыдущие, представляет собой многоцентровое РПКИ, целью которого было изучение эффективности ГЛМ у пациентов с активным РА, получавших в прошлом лечение хотя бы одним ингибитором ФНО α [21]. Критериями включения были активное заболевание (ЧПС и ЧБС ≥ 6), отмена ингибитора ФНО α (по любым причинам) по крайней мере за 8–12 нед до включения в исследование. Допускался прием стандартных БПВП, в том числе МТ, сульфасалазина и/или гидроксихлорохина. Всего был рандомизирован 461 пациент. Больные получали ПЛ, ГЛМ 50 мг или ГЛМ 100 мг подкожно 1 раз в 4 нед. Длительность заболевания (8 лет) была выше, чем в других исследованиях ГЛМ. У пациентов, включенных в это исследование, имела место высокая активность заболевания (DAS-COЭ > 6), более 60% получали МТ. Причинами отмены ингибиторов ФНО α были неэффективность (58%), непереносимость (53%). Через 14 нед эффективность (ACR 20) ГЛМ 50 мг (35%) и ГЛМ 100 мг (38%) была выше, чем ПЛ (18%; $p=0,0006$ и $p=0,0001$ соответственно). Различий по эффективности между дозами ГЛМ не отмечено. Эффективность терапии (ACR 50, ACR 70 и ремиссия по DAS 28, динамика индекса HAQ) через 14 и 24 нед также была значительно выше у пациентов, получавших ГЛМ, чем монотерапию МТ. Отмечено также, что через 14 нед эффективность комбинированной терапии ГЛМ и БПВП была выше у пациентов, получавших в прошлом менее трех ингибиторов ФНО α , и у пациентов, которым другие ингибиторы ФНО α были отменены из-за неэффективности.

Результаты открытой фазы этого исследования, в которое было включено 236 (51%) из 459 пациентов, вошедших в РПКИ, свидетельствуют о сохранении клинического эффекта (критерии ACR, HAQ) в течение 160 нед лечения [22]. Эти данные свидетельствуют о принципиальной возможности «переключения» с приема одного ингибитора ФНО α на другой при недостаточной эффективности предшествующей терапии данными препаратами.

Исследование GO-FORTH

В исследовании GO-FORTH, которое проводилось в Японии, была подтверждена высокая эффективность ГЛМ в этой этнической популяции пациентов [23]. В РПКИ было включено 269 пациентов с неадекватным эффектом МТ (> 6 мг/нед). Больные были рандомизированы (1:1:1) на три группы: ПЛ и МТ (группа 1), ГЛМ 50 мг и МТ (группа 2) и ГЛМ 100 мг и МТ (группа 3). Все пациенты получали стабильную дозу МТ, в пределах 6–8 мг/нед, которая соответствовала стандартам применения этого препарата в Японии. По всем анализируемым параметрам эффективности (ACR 20/50/70 и индекс DAS 28) комбинированная терапия ГЛМ и МТ была эффективнее монотерапии МТ (см. табл. 2). Например, эффект по ACR 20 через 14 нед в объединенной группе пациентов, получавших ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг, имел место у 73,4% пациентов, в то время как в группе контроля — только у 27,3% ($p<0,001$).

Внутривенное введение голиумаба

Недавно были суммированы данные многоцентрового РПКИ, целью которого было изучение эффективности и безопасности ГЛМ в виде внутривенных инфузий [17], и открытой фазы этого исследования, в котором проводилось «переключение» с внутривенного на подкожное вве-

дение ГЛМ [24, 25]. В исследование вошло 643 пациента с РА, которые по основным характеристикам были аналогичны пациентам, включенным в другие исследования ГЛМ, а именно — страдали развернутым (длительность заболевания > 7 лет), активным РА (среднее ЧБС > 23 , а ЧПС > 13). Половина пациентов в анамнезе получали МТ в течение 3 лет и более (средняя доза 15 мг/нед), 60% — БПВП и 5% — ингибиторы ФНО α , 80 — ГК в низких дозах. Пациенты были рандомизированы (1:1:1:1) на четыре группы: ПЛ в комбинации с МТ, ГЛМ 2 и 4 мг/кг в комбинации с МТ или без МТ. Через 14 нед не была достигнута первичная конечная точка, а именно — эффективность по ACR 50 в группах пациентов, получавших ГЛМ и МТ, была сходной (21,4 и 13,2%; $p=0,051$). Однако через 24 нед различия между группами стали статистически достоверными. Эффект по ACR 50 отмечен у 22% в группах ГЛМ и МТ и только у 9% в группе ПЛ и МТ ($p=0,002$). Хотя по ACR 70 различия в эффективности в сравниваемых группах отсутствовали, частота ремиссии (DAS 28-СРБ) была выше на фоне лечения ГЛМ 2 мг/кг и МТ (18,3%) и ГЛМ 4 мг/кг и МТ, чем ПЛ и МТ (10,1%; $p=0,036$ и $p=0,002$ соответственно). На протяжении всего исследования достоверных различий в отношении всех использованных критериев эффективности между пациентами, получавшими монотерапию ГЛМ и монотерапию МТ, не отмечено. Через 48 нед эффект по ACR 20 имел место у 45% пациентов, получавших ГЛМ 2 мг/кг и МТ, у 49% пациентов, получавших ГЛМ 4 мг/кг и МТ, и у 22 % пациентов, получавших МТ и ПЛ ($p<0,01$), по ACR 50 — у 24, 33 и 8% соответственно ($p<0,001$), по ACR 70 — у 8, 13 и 2% пациентов ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно). При объединении пациентов, получавших разные дозы ГЛМ, в одну группу эффект по ACR 50 отмечен у 28% ($p<0,001$ при сравнении комбинированной терапии ГЛМ и МТ и монотерапии МТ). При этом достоверных различий в эффективности между пациентами, получавшими монотерапию различными дозами ГЛМ и монотерапию МТ, не отмечено. Сходные данные были получены при анализе эффективности с использованием индекса DAS 28-СРБ. Частота ремиссии в сравниваемых группах составила 58; 62 и 34% ($p<0,001$ в обоих случаях), а на фоне монотерапии ГЛМ и МТ — 37 и 34% соответственно ($p>0,05$). В открытой фазе этого исследования пациенты ($n=505$) вместо внутривенно вводимого ГЛМ получили 4 или 6 подкожных инъекций ГЛМ 50 мг 1 раз в месяц. Отмечены сохранение и даже тенденция к нарастанию эффективности ГЛМ при переключении на подкожные инъекции препарата. Например, из не ответивших (критерии ACR) на внутривенное введение ГЛМ у 20–50% был достигнут эффект на фоне подкожно применяемого ГЛМ. Примечательно, что при подкожном введении ГЛМ (50 мг 1 раз в месяц) его уровень в сыворотке был выше, чем при внутривенном введении ГЛМ (2 и 4 мг/кг), что позволяет объяснить высокую эффективность препарата при подкожном применении.

Особый интерес представляет РПКИ *GO-FURTHER*, целью которого было более детальное изучение эффективности ГЛМ как компонента индукционной терапии РА [30]. В исследование было включено 592 пациента с серопозитивным по РФ и/или АЦЦП РА, активным (> 6 ЧПС/ЧБС, СРБ > 1 мг%) несмотря на лечение МТ (15–25 мг/нед). Пациенты были рандомизированы (2:1) на две группы: ГЛМ 2 мг/кг или ПЛ. Инфузии проводились в начале исследования (точка 0), через 4 нед, а затем каждые 8 нед.

Таблица 3 Эффективность и безопасность ГЛМ по данным метаанализа РПКИ [35]

Исходы	ОР	Число пациентов	NNT
ACR 50 (14–24 нед)	2,57	919	NNT 5 (2–20)
Ремиссия DAS 28 (14–24 нед)	5,12	919	NNT 6 (2–35)
Счет HAQ (0–3)		308	NNT 3 (3–4)
НЯ (12–24 нед)	1,05	918	NNTH не достоверно
Тяжелые НЯ (14–24 нед)	1,05	918	NNTH не достоверно
Прерывание лечения (все причины; 14–24 нед)	0,5	917	NNTH 20
Прерывание лечения (НЯ; 14–18 нед)	0,56		NNTH не достоверно

Пациенты группы ПЛ при отсутствии через 16 нед улучшения (снижение ЧПС/ЧБС менее чем на 10%) переводились на внутривенное введение ГЛМ. Первичной конечной точкой был эффект по ACR 20 через 14 нед. К этому моменту эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ была достоверно выше, чем ПЛ. Эффект по ACR 20 имел место у 59% пациентов, леченных ГЛМ, и только у 25% получавших ПЛ ($p<0,001$), хороший/умеренный эффект по критериям EULAR — у 81 и 41% пациентов соответственно. К особенностям этого исследования следует отнести более высокую исходную активность РА (среднее значение СРБ 1,9 мг%; DAS 28 — 6), чем в других исследованиях ГЛМ [18, 24], которая соответствовала характеристике пациентов исследования ATTRACT, получавших терапию ИНФ [31].

Положительная динамика клинических проявлений РА ассоциировалась с улучшением физической активности (динамика HAQ более чем на 0,25 ед), которая через 24 нед отмечена у 70% пациентов, получавших ГЛМ.

При этом частота побочных эффектов (через 16 и 24 нед) в сравниваемых группах пациентов была сходной. Инфузионные реакции были умеренные, продолжительность инфузии в среднем составляла 30 мин.

Более высокая эффективность ГЛМ в исследовании GO-FURTHER, по сравнению с ранее проведенным исследованием J. Kremer и соавт. [24], вероятнее всего, связана с более частым введением препарата (каждые 8 нед и каждые 12 нед соответственно). Важно, что различия в эффективности между ГЛМ и ПЛ у большинства пациентов заметны уже через 2 нед после первой инфузии препарата. Например, умеренный/хороший эффект (EULAR, DAS 28-СРБ) через 2 нед имел место у 19,3% пациентов в контрольной группе и у 65,1% больных, получивших одну инфузию ГЛМ ($p<0,001$) [32].

Влияние на прогрессирование деструкции суставов

Как и другие ингибиторы ФНО α , ГЛМ в комбинации с МТ в большей степени подавляет прогрессирование деструкции суставов, чем монотерапия МТ [20]. При анализе исследования GO-BEFORE (пациенты с ранним РА, не получавшие МТ) было показано, что динамика модифицированного индекса Шарпа через 52 нед составила $1,4\pm 4,6$ в группе пациентов, получавших монотерапию МТ, $1,3\pm 6,2$ — на монотерапии ГЛМ ($p=0,266$) и была существенно ниже на фоне комбинированной терапии ГЛМ 50 мг и МТ ($0,7\pm 5,2$; $p=0,015$) и комбинированной терапии ГЛМ 100 мг и МТ ($0,1\pm 1,8$; $p=0,025$). В то же время у пациентов с развернутым РА, резистентных к МТ (GO-FORWARD), отмечено очень низкое прогрессирование деструкции суставов во всех сравниваемых группах: $0,6\pm 2,4$; $0,3\pm 1,6$; $0,6\pm 2,7$ и $0,2\pm 1,3$ соответственно.

Наряду с влиянием на прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования в динамике, имеются данные о влиянии терапии ГЛМ на показатели MPT, которые включали оценку выраженности синовита, остейта и костных эрозий с использованием счета RAMRIS (Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring). В динамике (через 12 и 24 нед) было обследовано 318 пациентов, включенных в исследование GO-BEFORE [33]. Установлено, что лечение ГЛМ и МТ значительно эффективнее монотерапии МТ в отношении влияния на все перечисленные параметры, а именно: синовит ($-1,92$ против $0,14$ через 14 нед; $-2,45$ против $-1,04$; $p<0,001$), остейт ($-1,82$ против $0,56$ и $-2,27$ против $0,32$; $p<0,001$) и костные эрозии ($-0,40$ против $0,24$ и $-0,40$ против $0,24$; $p<0,01$). Примечательно, что достоверных различий между группами пациентов по рентгенологическому прогрессированию деструкции суставов (модифицированный метод Шарп/ван дер Хейде) не отмечено. Сходные результаты получены и при анализе пациентов ($n=240$), вошедших в исследование GO-FORWARD [34]. При отсутствии различий в динамике рентгенологического прогрессирования деструкции суставов выраженность синовита и остейта была достоверно ниже у пациентов, получавших ГЛМ и МТ.

Данные метаанализа РПКИ [16, 17, 19, 21], в который были включены 4 основных исследования фазы III, подтверждают высокую эффективность и приемлемую безопасность ГЛМ (табл. 3) [35]. Число пациентов, получавших ГЛМ, составило 1231, а ПЛ — 483. ГЛМ в рекомендуемой дозе — 50 мг каждые 4 нед — получали 436 пациентов. Вероятность достижения эффекта по ACR 50 у пациентов, получавших ГЛМ, была 2,6 раза выше, чем в группе ПЛ, а показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход) составил 5. Сходные данные были получены в отношении достижения ремиссии по DAS 28 (NNT=6), эффекта по ACR 20 (NNT=1,5), ACR 70 (NNT=2,8), хорошего эффекта по критериям EULAR (NNT=1,5), низкой активности (NNT=1,6) и значимого ($\geq 0/22$) улучшения индекса HAQ (NNT=3). Кроме того, пациенты, получавшие ГЛМ, реже прерывали лечение, чем в группе ПЛ (5,2% против 10%; $p=0,005$). Однако при анализе конкретных причин прерывания лечения, таких как неэффективность (1,8% против 3,7%; $p=0,1$), побочные эффекты (2,8% против 4,9%; $p=0,2$) и летальность (0,2% против 0,2%; $p=0,99$), различий между сравниваемыми группами пациентов не отмечено ($p>0,05$ во всех случаях).

Нежелательные явления

По данным РПКИ, лечение ГЛМ хорошо переносится пациентами и редко приводит к развитию нежелательных явлений (НЯ). Однако специальных исследований,

основной целью которых была бы оценка безопасности лечения, не проводилось. В целом частота тяжелых (2–7%) и нетяжелых (60–80%) НЯ у пациентов, получавших ГЛМ, сходна с таковыми у пациентов, получавших ПЛ. В обеих группах пациентов преобладали такие НЯ, как тошнота, головные боли и постинъекционные реакции. По данным РПКИ фазы III, число пациентов, которые прекратили лечение из-за НЯ, составило 2% у пациентов, получавших ГЛМ, и 3% — в группе ПЛ. Частота постинъекционных реакций колебалась от 5 до 25%, но они не являлись причиной прерывания лечения. При внутривенном введении ГЛМ инфузионные реакции имели место у 4% пациентов, а в группе ПЛ — у 5%. Частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших ГЛМ (1–4%) и ПЛ (0,7–3%), также была сходной.

По данным метаанализа РПКИ, статистически достоверных различий в отношении общей частоты НЯ (73% против 69%; $p=0,44$) и тяжелых НЯ (5,9% против 5,6%; $p=0,85$) по сравнению с контролем не отмечено. Частота специфических НЯ, включая инфекции (30% против 29,5%; $p=0,8$), тяжелые инфекции (1,8% против 1,6%; $p=0,5$), легочные инфекции (7,1% против 7,3%; $p=0,9$), злокачественные новообразования (0,5% против 0%; $p=0,8$), не отличались от таковой в контрольных группах.

Поскольку наиболее частой оппортунистической инфекцией на фоне лечения ингибиторами ФНО α является туберкулез, все пациенты, включенные в РПКИ, проходили специальный скрининг в отношении латентной туберкулезной инфекции. В трех исследованиях при наличии положительного туберкулинового теста пациентов включали в РПКИ, но им проводили соответствующую противотуберкулезную профилактику. Развитие туберкулезной инфекции отмечено у трех пациентов. В исследовании GO-BEFORE после третьей инъекции ГЛМ у одного пациента выявили туберкулез позвоночника. У двух других пациентов, имеющих отрицательные результаты скрининга на туберкулез, развитие инфекции отмечено через 24–48 нед на фоне лечения ГЛМ внутривенно. Кроме туберкулеза, на фоне лечения ГЛМ описан только один случай нетуберкулезной оппортунистической инфекции — гистоплазмоза печени.

Антитела к ГЛМ, преимущественно в низком титре, обнаруживаются редко на фоне как внутривенного (5%), так и подкожного (7%) введения ГЛМ. Связи между обнаружением антител и развитием инфузионных реакций, а также снижением эффективности терапии не отмечено.

Сравнение голиумаба с другими генно-инженерными биологическими препаратами

В метаанализ J.L. Nam и соавт. [36] были включены основные исследования, касающиеся эффективности ГЛМ [17, 21], а также АДА, ИНФ, этанерцепта (ЭТЦ), цертолизумаба (ЦТЗ), ритуксимаба (РТМ), абатацепта (АБЦ) и тоцилизумаба (ТЦЗ). Установлено, что у пациентов, резистентных к МТ, все ГИБП, включая ГЛМ, в комбинации с МТ эффективнее, чем монотерапия МТ. Отношение шансов (ОШ) достижения эффекта по ACR 20 через 6 мес после начала терапии в целом по группе составила 2,6 (95% ДИ 1,83–2,55), по ACR 50 — 3,2 (95% ДИ 2,6–3,95) и по ACR 70 — 4,82 (95% ДИ 2,43–9,57), показатель NNT — 3,2 (95% ДИ 2,4–4,0), 4,2 (95% ДИ 3,6–4,8) и 7,7 (95% ДИ 6,7–10,0). Через 12 мес по ACR 20 ОШ составило 2,47 (95%

ДИ 1,99–3,07), по ACR 50 — 3,64 (95% ДИ 2,74–4,83), по ACR 70 — 4,79 (95% ДИ 3,65–6,29), а показатели NNT — 3,0 (95% ДИ 2,6–3,6), 3,7 (95% ДИ 3,2–4,2) и 5,9 (95% ДИ 5,0–6,7). При сравнении эффективности комбинированной терапии ГИБП и МТ по сравнению с монотерапией ГИБП выявлены определенные преимущества комбинированной терапии. Суммарное ОШ ACR 20 составило 1,31 (95% ДИ 1,05–1,64), ACR 50 — 1,49 (95% ДИ 1,32–1,68) и ACR 70 — 1,77 (95% ДИ 1,48–2,12), а соответствующие значения NNT — 5,9 (95% ДИ 3,6–14,3), 4,8 (95% ДИ 3,7–6,7) и 6,3 (95% ДИ 4,2–14,3). Таким образом, у пациентов, резистентных к МТ и другим БПВП, все ГИБП более эффективны, чем монотерапия БПВП.

Заслуживает особого внимания метаанализ C. Salliot и соавт. [37], целью которого было изучение сравнительной эффективности ТЦЗ, РТМ, АБЦ и ингибиторов ФНО α (включая ГЛМ) у больных РА, резистентных к МТ или ингибиторам ФНО α . Через 6 мес лечения больных РА, резистентных к МТ, по ACR 50 ингибиторы ФНО α были более эффективны, чем АБЦ.

L.E. Kristensen и соавт. [38] проанализированы материалы РПКИ АБЦ, ЦТЗ, ГЛМ, РТМ и ТЦЗ. В исследование включались пациенты с длительностью заболевания ≥ 5 лет. В качестве основного показателя эффективности терапии использовали ACR 50 и NNT через 12 мес лечения (АБЦ и ЦТЗ), при отсутствии данных — через 6 мес (ГЛМ, РТМ и ТЦЗ). Исследования были сопоставимы по возрасту и полу больных, но пациенты, получавшие ГЛМ, имели более низкие исходные уровень СРБ, значение HAQ и меньшую длительность заболевания. Показатель NNT (ACR 50) составил 5 (95% ДИ 3–9) — для ГЛМ, 4 (95% ДИ 3–5) для АБЦ, 4 (95% ДИ 3–5) для ЦТЗ, 5 (95% ДИ 4–10) для РТМ и 4 (95% ДИ 3–4) для ТЦЗ.

E.B. Devine и соавт. [39] провели самый крупный метаанализ РПКИ ГИБП при РА (метод непрямого сравнения эффективности терапии). В метаанализ было включено 23 РПКИ ($n=11\,589$) длительностью 6 мес и 10 РПКИ ($n=6051$) — 12 мес. Оценка эффективности терапии основывалась на критерии ACR 50. Установлено, что через 6 мес все ГИБП в комбинации с МТ были эффективнее, чем ПЛ и МТ: ГЛМ (ОШ=1,78), ЦТЗ (ОШ=6,17), ТЦЗ (ОШ=2,42), РТМ (ОШ=2,29), ИНФ (ОШ=2,19), ЭТЦ (ОШ=1,91), АДА (ОШ=1,81) и АБЦ (ОШ=1,2). Данная тенденция сохранялась и через 12 мес. При этом статистически значимых различий по сравнительной эффективности ГИБП не выявлено.

S. Roy и соавт. [40] проанализировали клинический эффект (по критериям ACR 50, ACR 70, NNT) через 24 нед после начала терапии ГЛМ, АБЦ, АДА, ЦТЗ, ЭТЦ, ИНФ, РТМ и ТЦЗ. Пациенты, включенные в исследование, страдали умеренным или тяжелым РА, резистентным к терапии МТ. Значение NNT (ACR 50) было наименьшим у АДА, ЭТЦ, ЦТЗ, ТЦЗ и составляло соответственно 2,8 (95% ДИ 1,9–3,9), 2,9 (95% ДИ 1,3–6,1), 3 (95% ДИ 2–4,4) и 3,1 (95% ДИ 1,9–5,0). Среди ингибиторов ФНО α минимальное значение NNT (ACR 70) было у АДА: 4,7 (95% ДИ 2,4–8,5).

Недавно были опубликованы данные метаанализа M. Gallego-Galisteo и соавт. [41], касающегося исследований пациентов с РА, резистентных к БПВП ($n=3258$), в том числе 1 РПКИ ГЛМ, 2 — АДА, 1 — ЭТЦ, 1 — ИНФ, 2 — АБЦ, 1 — ТЦЗ и 2 — ЦТЗ. В качестве основного показателя эффективности терапии ГИБП использовали ACR 50, дополнительно — ACR 20, ACR 70 через 24–30 нед терапии.

Результаты непрямого сравнения не выявили различий по эффективности ГИБП.

В метаанализе E. Turkstra и соавт. [42] проанализированы материалы 3 РПКИ (n=277) ГЛМ, 2 (n=847) – АБЦ, 4 (n=1027) – АДА, 4 (n=795) – ЭТЦ, 2 (n=611) – ИНФ, 3 (n=473) – РТМ, 3 (n=750) – ЦТЗ, 4 (n=1473) – ТЦЗ. В качестве основных показателей эффективности терапии использовали ACR 20/50/70 через 6 мес лечения. Отмечена неоднородность пациентов, включенных в исследование (4,5–13,1 года) и среднему количеству припухших суставов (11–25). Возраст, число предшествующих БПВП и ГИБП, пол, сопутствующая терапия ГК и БПВП при проведении метаанализа не анализировались из-за частичного отсутствия данных. В категориях ответа по ACR 50 и ACR 70 отмечалась большая эффективность ГИБП, чем в группе контроля (ОШ=3,34–22,23; 4,46–41,17 соответственно). При сравнении эффективности ГИБП были выявлены статистически значимые преимущества ЦТЗ относительно ЭТЦ (ОШ=2,93), ИНФ (ОШ=5,97), РТМ (ОШ=5,89) и ТЦЗ (ОШ=3,08) по ACR 50. При сопоставлении эффектов АДА и ЦТЗ было установлено преимущество ЦТЗ: ОШ составило 0,14 и 0,09 по ACR 50 и ACR 70 соответственно. Не выявлено статистически значимых различий по эффективности между РТМ, ТЦЗ и ИНФ. АБЦ уступал по эффективности ЦТЗ: ОШ=0,19 и ОШ=0,1 для ACR 50 и ACR 70 соответственно.

Интересные данные получены J.W. Mandema и соавт. [43]. Проанализированы материалы 4 РПКИ ГЛМ, 6 – АБЦ, 6 – АДА, 11 – ЭТЦ, 7 – ИНФ, 3 – РТМ, 7 – ТЦЗ и 4 – ЦТЗ. Эффект оценивался по критериям ACR 20/50/70 через 22–30 нед после начала терапии. Продолжительность заболевания варьировала от 0,4 года до 15 лет и в среднем составляла 9 лет. Среди пациентов, страдающих РА и резистентных к МТ, при сопоставлении эффекта по критериям ACR 20/50/70 получены данные о большей эффективности РТМ по сравнению с ТЦЗ (4 мг/кг каждые 4 нед) и АБЦ. Эффективность РТМ была сопоставима с эффективностью АДА и ЭТЦ.

В детальный метаанализ K.J. Aaltonen и соавт. [44] были включены материалы 26 РПКИ, в том числе 3 РПКИ ГЛМ, 5 – ИНФ, 7 – ЭТЦ, 8 – АДА, 3 – ЦТЗ. В группу пациентов, получавших ингибиторы ФНО α, вошли 6780 пациентов, а в группу контроля – 3082 пациента. Для сравнительной оценки эффективности и безопасности ингибиторов ФНО α как между собой, так и с МТ и ПЛ использовали метод непрямого сравнения. При этом первичной конечной точкой при оценке эффективности был эффект по ACR 50 через 6 мес, а вторичными конечными точками – эффект по ACR 20/50/70 через 3; 6 и 12 мес. Установлено, что в целом по группе ингибиторы ФНО α как класс препаратов эффективнее (ACR 50) контроля: относительный риск (ОР) 4,07 (95% ДИ 2,70–6,13). При этом значения ОР составили 3,08 (95% ДИ 0,91–10,43) для ИНФ, 8,61 (95% ДИ 3,55–20,86) для ЭТЦ, 4,34 (95% ДИ 3,30–5,70) для АДА, 5,95 (95% ДИ 3,97–8,92) для ЦТЗ и 1,56 (95% ДИ 0,93–2,6) для ГЛМ. Примечательно, что согласно проведенному анализу эффективность ИНФ и ГЛМ не отличалась от контроля. При индивидуальном анализе ингибиторов ФНО α оказалось, что значения ОР ниже для ИНФ (ОР=3,08) и ГЛМ (ОР=1,56), чем для ЭТЦ (ОР=8,61), АДА (ОР=4,34) и ЦТЗ (ОР=5,95). Таким образом, эффективность ИНФ и ГЛМ в меньшей степени отличалась от контроля, чем эффективность других ингибиторов ФНО α.

При оценке вторичных конечных точек оказалось, что ингибиторы ФНО α превосходят ПЛ по всем анализируемым параметрам, хотя значения ОР через 12 мес были ниже, чем через 3 и 6 мес. Интересно, что у пациентов, получавших АДА и ИНФ, эффективность терапии (ACR 20/50/70) была выше при длительности РА <2 лет, чем >2 лет. Очевидно, ингибиторы ФНО α наиболее эффективны у больных ранним РА. Комбинированная терапия ингибиторами ФНО α и МТ была эффективнее монотерапии МТ при анализе всех конечных точек. При этом ГЛМ оказался менее эффективен, чем ЦТЗ (ОР=2,14 против ОР=5,08 соответственно). Примечательно, что вероятность достичь эффекта на фоне комбинированной терапии ингибиторами ФНО α по ACR 20/50/70 была выше у пациентов, резистентных к МТ, чем у пациентов, не получавших МТ до начала соответствующих исследований. В то же время статистически значимых различий между монотерапией ингибиторами ФНО α (за исключением ИНФ, который назначается только в комбинации с МТ) и монотерапии МТ не выявлено независимо от предшествующего приема МТ. Монотерапия всеми 4 ингибиторами ФНО α была эффективнее ПЛ (ОР=2,74). Не выявлено дозозависимого увеличения эффективности ингибиторов ФНО α. ОР прекращения лечения ингибиторами ФНО α вследствие развития нежелательных явлений составил 3,2 (95% ДИ 1,76–5,91) для ИНФ, 0,71 (95% ДИ 0,54–0,92) для ЭТЦ, 1,59 (95% ДИ 1,13–2,23) – для АДА, 2,72 (95% ДИ 1,23–6,01) – для ЦТЗ и 0,98 (95% ДИ 0,46–2,08) – для ГЛМ. ОР развития инфузионных/инъекционных реакций составил 1,76 (95% ДИ 1,03–3,03) при лечении ИНФ, 4,46 (95% ДИ 3,13–6,36) – ЭТЦ, 3,08 (95% ДИ 0,94–10,13) – АДА, 1,53 (95% ДИ 0,15–15,28) – ЦТЗ и 2,20 (95% ДИ 1,15–4,19) – ГЛМ.

Метаанализ, посвященный сравнительной эффективности и безопасности ГИБП у больных РА, резистентных к ингибиторам ФНО α, проведен M. Schoels и соавт. [45]. Проанализированы данные РПКИ АДА (ATTAIN, n=393), РПКИ ГЛМ (GO-AFTER, n=461), РПКИ РТМ (REFLEX, n=520) и РПКИ ТЦЗ (RADIATE, n=499). Большинство пациентов были женщины (74–84%) среднего возраста (53,4–55,0 года) и с высокой активностью заболевания. Продолжительность заболевания варьировала от 9,6 до 12,6 года и в среднем превышала 10 лет. В качестве основных показателей эффективности терапии использовали критерии ACR 20/50/70 через 6 мес лечения. При попарном сопоставлении эффекта по ACR 50 и ACR 70 статистически значимых различий между ингибиторами ФНО α (ГЛМ) и ГИБП с другими механизмами действия не выявлено.

В метаанализе J.A. Singh и соавт. (Cochrane) [46] сравнивалась безопасность всех зарегистрированных ГИБП. Всего в анализ было включено 160 РПКИ (n=48 676) и 46 исследований открытой фазы (n=11 954). Установлено, что лечение всеми ГИБП как классом препаратов ассоциируется со статистически значимым увеличением риска в отношении общего числа НЯ (ОШ=1,28; 95% ДИ 1,09–1,50), NNTH (number needed to treat for harm – число пациентов, которых необходимо лечить для появления одного случая с наличием побочного эффекта) 26 (95% ДИ 15–38); тяжелых инфекционных осложнений (ОШ=1,37; 95% ДИ 1,04–1,82), NNTH 108 (95% ДИ 50–989); реакции туберкулезной инфекции (ОШ=4,68; 95% ДИ 1,18–18,60), NNTH (ОШ=168; 95% ДИ 143–14 706). В то

же время риск развития тяжелых НЯ, лимфом, застойной сердечной недостаточности не отличался от такового в контрольных группах. Только лечение ЦТЗ ассоциировалось с достоверным увеличением риска тяжелых инфекционных осложнений (ОШ=4,75; 95% ДИ 1,52–18,65), NNTH=12 (95% ДИ 7–79) и тяжелых НЯ (ОШ=1,57; 95% ДИ 1,06–2,32), NNTH=18 (95% ДИ 9–162). Лечение ИНФ сопровождалось статистически значимым увеличением общего риска НЯ (ОШ=1,55; 95% ДИ 1,01–2,35), NNTH=13 (95% ДИ 8–505) и прерывания лечения в связи с НЯ (ОШ=2,34; 95% ДИ 1,4–4,14), NNTH= 10 (95% ДИ 5–30). Авторы подчеркивают, что, несмотря на ограниченность данных для проведения непрямого сравнения, при-

менение ЦТЗ ассоциируется с наиболее выраженным риском развития тяжелых инфекционных осложнений по сравнению с другими ГИБП, включая ГЛМ.

Таким образом, ГЛМ зарекомендовал себя как эффективный и безопасный ингибитор ФНО α , по крайней мере не уступающий в этом отношении другим ингибиторам ФНО α и ГИБП с альтернативными механизмами действия. К его преимуществам относятся возможность использования различных способов введения препарата, длительный период полужизни (1 мес), который выше, чем у других ГИБП, применяющихся в виде подкожных инъекций (например, АДА), что позволяет повысить приверженность лечению пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthr Rheum* 2008;58:26–35.
2. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
3. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861–74.
4. Насонов Е.Л. Перспективы лечения ревматических заболеваний в начале 21 века. *Тер арх* 2011;5:5–9.
5. Feldman M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev* 2008;223:7–19.
6. Taylor P.C. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:308–15.
7. 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.
8. Ishida I., Tomizuka K., Yoshida H. et al. Production of human monoclonal and polyclonal antibodies in TransChromo animals. *Cloning Stem Cells* 2002;4:91–102.
9. Shealy D., Cai A., Lacy E. et al. Characterisation of golimumab (CANTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF α . *Ann Rheum Dis* 2007;66:151.
10. Shealy D., Cai N., Staquet K. et al. Characterisation of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MABs* 2010;2:428–39.
11. Martin P.L., Cornacoff J., Prabhakar U. et al. Preclinical safety and immune-modulating effects of therapeutic monoclonal antibodies to interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in cynomolgus macaques. *J Immunotoxicol* 2004;1:131–9.
12. Martin P.L., Cornacoff J., Prabhakar U. et al. Effects of an anti-TNF α monoclonal antibody administered throughout pregnancy and lactation, on the development of the macaque immune system. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:138–49.
13. Zhou H., Jang H., Fleischmann R.M. et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF- α monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2007;47:383–96.
14. Xu Z., Vu T., Lee H. et al. Population pharmacokinetics of Golimumab, an anti-tumor necrosis factor- α human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1056–70.
15. Xu Z., Wang Q., Zhuang Y. et al. Subcutaneous bioavailability of golimumab at 3 different injection sites in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009;doi:0:0091270009340782v1.
16. Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthr Rheum* 2008;58:964–75.
17. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
18. Keystone R., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1129–35.
19. Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:2272–83.
20. Emery P., Fleischman R., van der Heijde D. et al. The effect of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthr Rheum* 2011;63:1200–10.
21. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210–21.
22. Smolen J.S., Kay J., Landewe R.B.M. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumor necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomized, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012;29 March [Epub. ahead of print].
23. Tanaka Y., Harigai M., Takeuchi T. et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2011, 25 November [Epub. ahead of print].
24. Kremer J., Ritchlin C., Mendelsohn A. et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor α antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis. Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2010;62:917–28.
25. Taylor P.C., Ritchlin C., Mendelsohn A. et al. Maintenance of efficacy and safety with subcutaneous golimumab among patients with active rheumatoid arthritis who previously received intravenous golimumab. *J Rheumatol* 2011;38:2572–80.
26. Keystone E., Genovese M., Klareskog L. et al. Long-term remission with golimumab in active rheumatoid arthritis patients despite methotrexate through 2 years. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):663.
27. Emery P., Fleischman R., Hsia E.C. et al. Golimumab's efficacy in patients with very active disease in methotrexate-naïve rheumatoid

- arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):665.
28. Felson D., Smolen J., Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthr Rheum* 2011;63:573–86.
29. Emery P., Keystone E., Fleischmann R. et al. New, provisional ACR/EULAR remission criteria: results from 2 randomized, controlled golimumab trials in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):665.
30. Weinblatt M.E., Bingham C.O., Mendelsohn A. et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012, 1 June (on line).
31. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al. for the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;345:1932–9.
32. Weinblatt M.E., Bingham C.O., Mendelsohn A.M. et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with results observed by 2 weeks: results of the phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):368.
33. Ostergard M., Emery P., Conaghan P.G. et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone. *Arthr Rheum* 2011;63:3712–22.
34. Conaghan P.G., Emery P., Ostergaard M. et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1968–74.
35. Singh J.A., Noorbaloochi S., Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatol* 2010;37:1096–104.
36. 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 rewire informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
37. 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* 2011;70:266–71.
38. 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 systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol* 2011;40:1–7.
39. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy* 2011;31:39–51.
40. Roy S., Cifaldi M.A. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):432.
41. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alergre-del Rau E. et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2011 (on line).
42. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1885–97.
43. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W., Gibbs M.A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharm Ther* 2011;90:828–35.
44. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE* 2012;7:e30275.
45. Schoels M., Aletaha D., Smolen J.S., Wong J.B. Comparative effectiveness and safety of biologic treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012, doi:10.1136/annrheumdis-2011-200490.
46. Singh J.A., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *The Cochrane library*, 2012;3.

Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите

Ш.Ф. Эрдес

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение
«Научно-
исследовательский
институт
ревматологии»
РАМН, Москва

Современные достижения в лечении ревматических заболеваний связаны с улучшением понимания их патогенеза и достижениями последних десятилетий в биотехнологии, которые позволили сформулировать биологические цели возможного терапевтического воздействия.

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) играет важную роль в процессе воспаления, развивающегося в рамках не только ревматоидного артрита, но и других воспалительных ревматических заболеваний, не в последнюю очередь — спондилоартритов [1]. Таким образом, ФНО является важнейшей целью терапевтического воздействия. За последнее время было показано, что лекарственные средства, ингибирующие данный фактор, обладают выраженной клинической эффективностью при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите (АС) и псориатическом артрите [2–4]. В то же время, несмотря на пользу, которую эти препараты принесли с момента их внедрения в лечебную парадигму названных заболеваний, следует отметить, что не все больные предсказуемо положительно на них отвечают, а у части пациентов со временем теряется их клиническая эффективность. При этом надо отметить, что часто при переходе со ставшего неэффективным ингибитора ФНО на другой ингибитор последний оказывается эффективным [5–7].

Генно-инженерные препараты, целью которых является ФНО α , такие как инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб, во многих странах, в том числе и в России, одобрены для лечения АС. Голимумаб (ГЛМ) одобрен для клинического применения при АС в Европе и США в 2009 г., в России — в мае 2012 г. Все эти препараты различаются по аффинности, стабильности структуры, растворимости и иммуногенности, что влияет на их эффективность, путь и частоту введения.

Голимумаб (Симпони®) — полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО α . ГЛМ получен из иммунизированных ФНО трансгенных мышей, выведенных для экспрессирования человеческого IgG. Этот новый препарат представляет собой антитела, помещенные в предварительно заполненные шприцы и инъекторы для самостоятельных инъекций (автоинъекторы). От другого моноклонального антитела к ФНО α , назначаемого подкожно, — адалимумаба — он отличается более низкой скоростью вы-

ведения из организма, вследствие чего его инъекции следует делать вдвое реже — один раз в месяц.

Основным исследованием, направленным на выяснение эффективности и переносимости ГЛМ при АС, является исследование GO-RAISE (a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab, a fully human anti-TNF α monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active ankylosing spondylitis — многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование голимумаба, полностью человеческого анти-ФНО α моноклонального антитела, вводимого подкожно у больных активным анкилозирующим спондилитом). Исследование проводилось в 57 клинических центрах Северной Америки, Европы и Азии.

В исследование включались больные АС с высокой активностью заболевания (BASDAI ≥ 4), которым не менее чем за 3 мес до начала исследования был поставлен диагноз по модифицированным Нью-Йоркским критериям [8] и у которых предшествующая и настоящая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Пациенты до включения в исследование должны были принимать НПВП в максимально рекомендуемых дозах в течение не менее 3 мес или иметь противопоказания для их применения. Обязательно всем больным проводили рентгенографию легких и скрининг на латентный туберкулез — туберкулиновым и квантифероновым тестами. При обнаружении латентного туберкулеза больным либо до, либо одновременно с включением в исследование (введением первой дозы испытуемого препарата) начинали противотуберкулезную терапию. Из исследования исключали больных с полным анкилозом позвоночника или имеющих другие воспалительные ревматические заболевания, серьезные инфекции в течение двух предшествующих началу исследования месяцев, активный либо латентный туберкулез, или положительный туберкулиновый тест, или недавний контакт с лицом, болеющим туберкулезом в активной форме. Также исключали больных гепатитом, с ВИЧ-инфекцией, с трансплантацией органов и множественным склерозом [9].

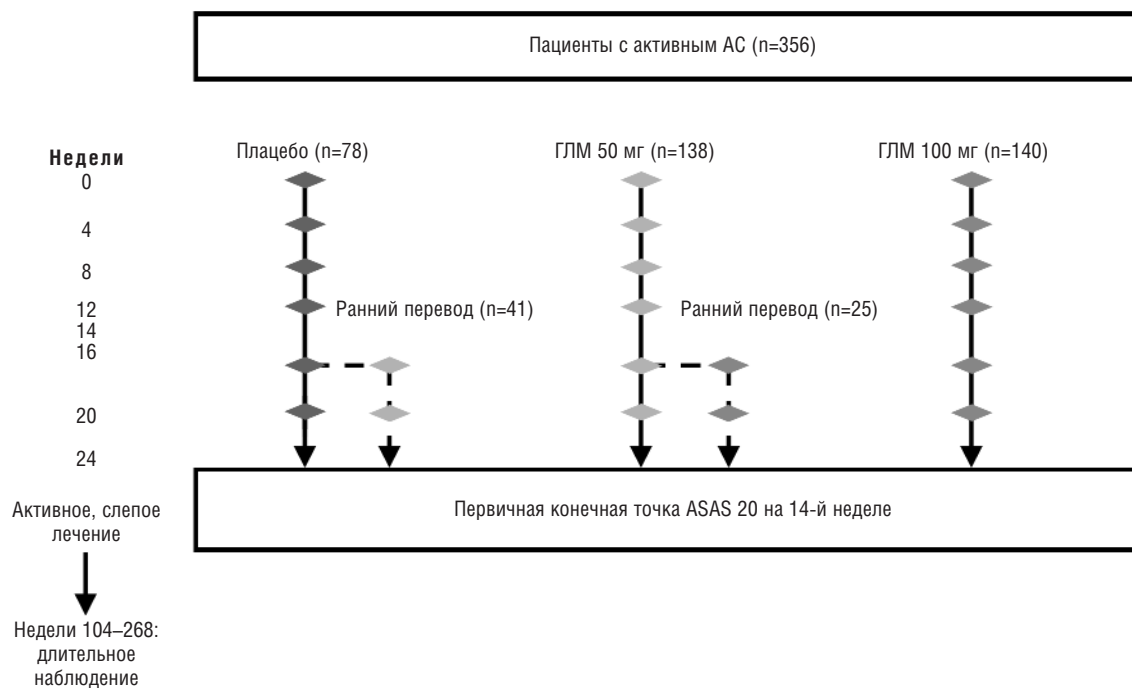


Рис. 1. Дизайн исследования GO-RAISE

Рандомизацию пациентов проводили в соотношении 1:1,8:1,8; группа 1 получала плацебо подкожно, группа 2 — ГЛМ подкожно по 50 мг и группа 3 — ГЛМ по 100 мг каждые 4 нед. Сопутствующую терапию метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, глюкокортикоидами и НПВП продолжали в прежних дозах, которые были назначены до начала исследования. Для расчета необходимого объема исследуемой выборки авторы предположили, что за исследуемый период достигнут первичной конечной точки (ASAS 20) 20% пациентов группы плацебо (вне зависимости от уровня С-реактивного белка — СРБ), 35% больных из комбинированной группы, получающих ГЛМ и имеющих низкий уровень СРБ ($\leq 1,5$ мг/дл), и 60% пациентов на терапии ГЛМ с высоким СРБ ($> 1,5$ мг/дл). Соответственно, если в каждой группе получающих ГЛМ будет по 135 больных, а в группе плацебо — 75, это позволит с 99% вероятностью показать эффективность исследуемого препарата.

На 16-й неделе исследования (5-я инъекция ГЛМ) те пациенты из групп 1 или 2, которые к 14-й неделе не показали минимального улучшения по таким параметрам, как боль в спине и утренняя скованность, хотя бы на 20% по отношению к базовому показателю, переходили в группу раннего перевода (рис. 1), т. е. их исследовательское лечение корректировалось. Эта корректировка также проходила на основании двойного слепого метода, так что ни врач, ни больной не знали о том, что им поменяли исследуемый препарат. Соответственно, пациенты из группы плацебо (группа 1), не достигшие минимального улучшения, стали получать ГЛМ в дозе 50 мг/мес, а пациенты, которые до этого получали ГЛМ в дозе 50 мг/мес, стали получать его в дозе 100 мг/мес. В группе 3, даже если больные не достигли минимального улучшения, доза и интервалы введения исследуемого препарата не менялись. На 24-й неделе всех пациентов из группы 1 (плацебо) переводили на терапию 50 мг ГЛМ, а остальные получали препарат в той дозе, на которой они подошли к этому рубежу. После 52-й недели

всем пациентам исследуемый препарат выдавался на дом, но они должны были приходить на обследование каждые 12 нед. На 104-й неделе двойная слепая стадия исследования прекращалась.

В среднем среди включенных в исследование пациентов в разных группах от 70,5 до 73,9% были мужского пола, средний возраст составлял 38,0–41,0 года, а средняя длительность заболевания — 9,5–16,0 года. Первые симптомы АС в группе 1 появились в среднем за 16,0 (6,0–24,0) года до включения в исследование, а в комбинированной группе ГЛМ — за 11,0 (5,0–19,0) года; диагноз АС установили в группе 1 за 7,25 (2,8–18,6) года, а в группе ГЛМ — за 5,2 (1,5–12,3) года до начала исследования. HLA-B27-позитивными были 81,8–84,6% больных. Увеит встречался в разных группах с частотой от 20,3 до 32,1%, артриты — 31,4–35,9%, псориаз — 5,1–10,3%, дактилит — 1,3–9,3% и энтезиты — 30,8–40,7%. Среднее значение индекса BASDAI во всех группах превышало 6 баллов, а BASMI было в пределах от 2,0 до 5,0. К моменту начала исследования каждый пятый пациент (20%) получал метотрексат в дозе от 10 до 15 мг/нед, в среднем 12,5 мг/нед, 30% пациентов — сульфасалазин. От 13 до 19% больных (этот показатель несколько различался в разных группах) принимали глюкокортикоиды в дозе в среднем от 5 до 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Практически все больные (88–92%) до включения в исследование принимали НПВП.

Первые результаты, свидетельствующие об эффективности ГЛМ при АС, полученные на основе описанного выше исследования, были представлены в 2008 г. [9]. Было показано, что через 14 нед терапии улучшения ASAS 20 достигли 59,4% пациентов 2-й группы, 60,0% в 3-й группе и 21,8% в группе плацебо, а ASAS 40 достигли 43,5; 54,3 и 15,4% соответственно. Клинический эффект в комбинированной группе больных, получавших ГЛМ, был выше у лиц с высоким уровнем СРБ: если СРБ был $> 0,6$ или $\leq 0,6$ мг/дл, то ASAS 20 достигали 66,1 и 49,5% больных,

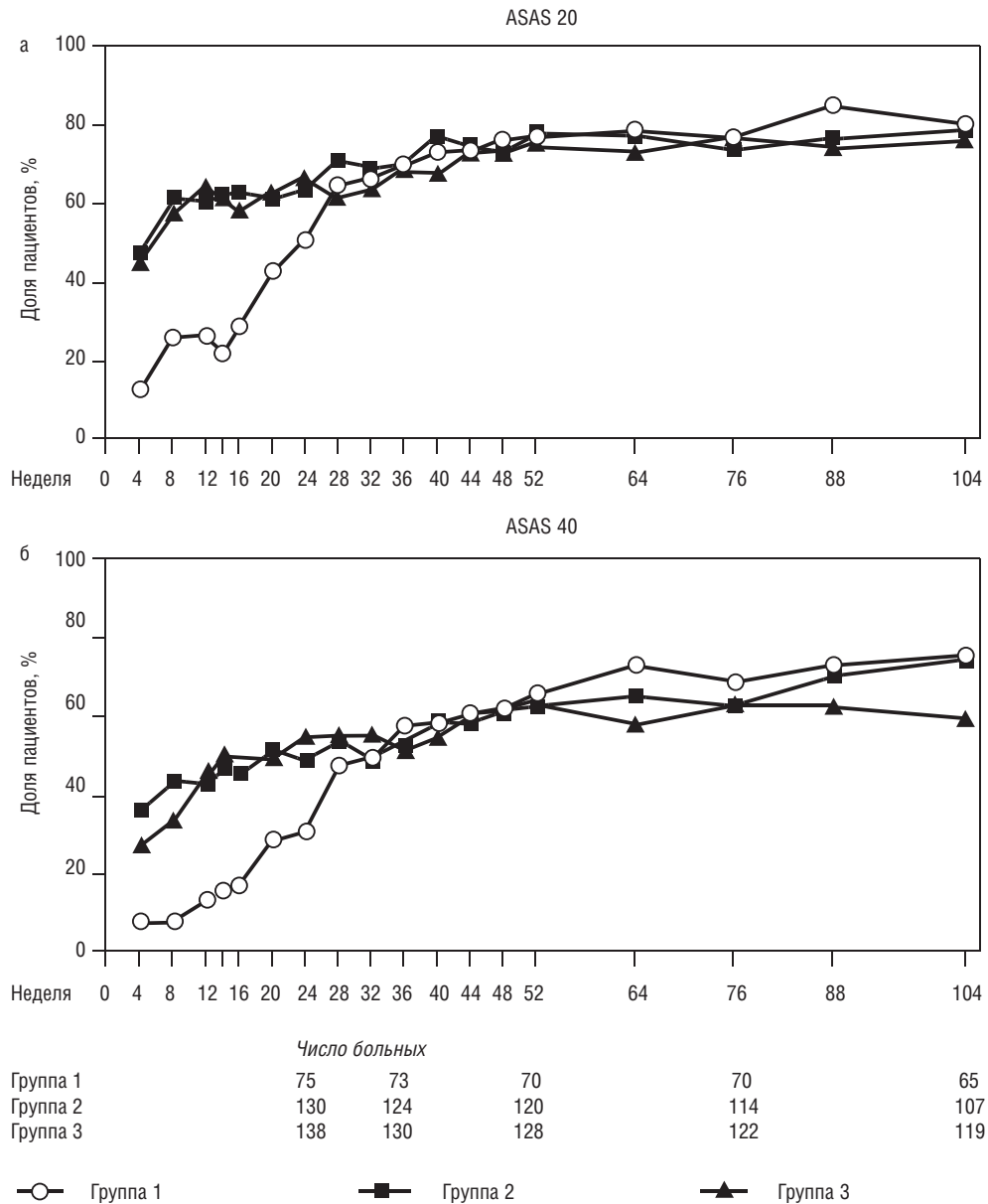


Рис. 2. Достижение к 104-й неделе ASAS 20 и ASAS 40 больными АС, леченными ГЛМ, в исследовании GO-RAISE

а если СРБ был $>1,5$ или $\leq 1,5$ мг/дл, то 70,3 и 51,9% соответственно. К 14-й неделе 50% улучшения по индексу BASDAI достигли 46 и 41% больных из групп ГЛМ и 15% из группы плацебо, а к 24-й неделе – 51; 48 и 15% соответственно. Также интересно отметить, что среди больных из группы плацебо, которые на 16-й неделе перешли в другую терапевтическую группу и стали получать ГЛМ, на 24-й неделе ASAS 20 достигли 50%, в то время как среди пациентов, перешедших с 50 мг на 100 мг, – только 16%. Следует подчеркнуть, что на клиническую эффективность ГЛМ не влияли такие параметры, как сопутствующая терапия базисными противовоспалительными препаратами и длительность заболевания. Кроме того, у больных за анализируемые полгода достоверно улучшились физические компоненты, качество жизни, определяемые по опроснику SF 36, и качество ночного сна [10].

Интересным аспектом клинического анализа было изучение энтезитов у больных АС, леченных ГЛМ [11]. Измерение проводили с использованием разных индексов (12-балльный Берлинский индекс, 17-балльный индекс UCSF и 13-балльный Маастрихтский индекс энтезитов – MASES). В результате данного субанализа было определено, что хотя по всем индексам наблюдается уменьшение числа воспаленных энтезисов к 14-й и 24-й неделям исследования, однако наиболее чувствительными к изменениям были MASES и UCSF.

В этом же исследовании было показано, что концентрация ГЛМ в сыворотке обычно имела дозо-пропорциональную зависимость и ее значения обычно достигали стабильного уровня к 12-й неделе. Однако у пациентов из 1-й группы, которые попали в группу раннего перевода, выявлялась более низкая медиана концентрации ГЛМ

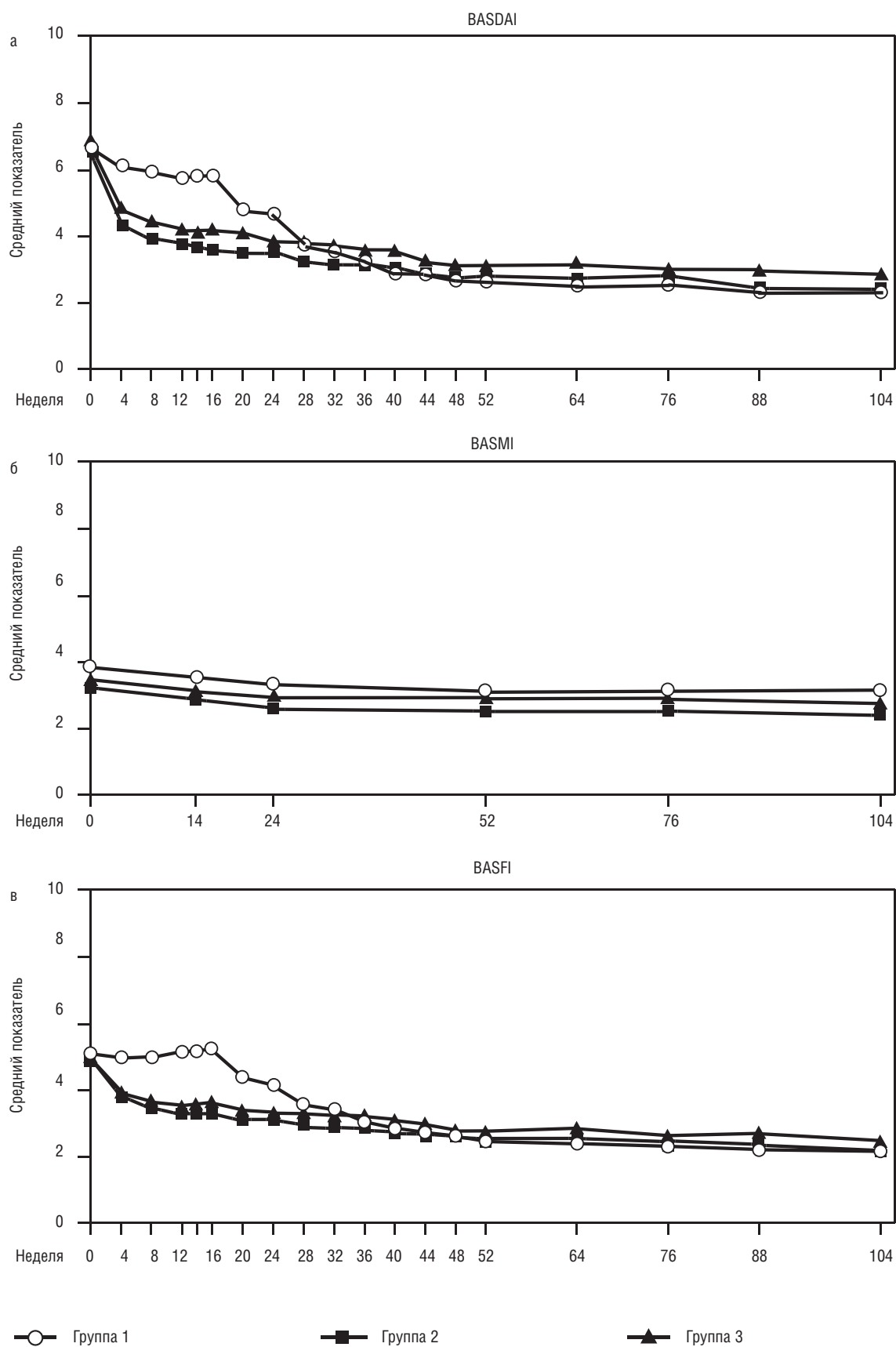


Рис. 3. Динамика средних значений индексов BASDAI (а), BASMI (б) и BASFI (в) в исследовании GO-RAISE

(0,36 мкг/мл), чем у тех, у кого имелся клинически значимый эффект (0,59 мкг/мл). С другой стороны, среди 25 больных, ко-

торые из-за неэффективности 50 мг ГЛМ были переведены на дозу 100 мг, клинический эффект не зависел от concentra-

ции препарата в сыворотке: среди лиц, достигших ASAS 20, она составляла 0,9 мкг/мл, а среди лиц, которые не достигли этого порогового значения эффективности, — 1,04 мкг/мл. Этот результат показал, что клинический эффект ГЛМ связан не только с концентрацией препарата в сыворотке. В общей группе пациентов, получавших ГЛМ, имелаась большая вариабельность концентрации препарата в сыворотке, однако пациенты с большей массой тела имели тенденцию к более низкой концентрации препарата в крови.

В исследовании GO-RAISE, помимо оценки клинических параметров эффективности, было обращено особое внимание на изучение широкого круга биомаркеров острого воспаления, костеобразования, коагуляции, метаболизма и др. (более 90 биомаркеров). За первые 4 нед терапии в общей группе пациентов, пролеченных ГЛМ, достоверно улучшились 16 биомаркерных показателей (СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, комплемент, ICAM 1, VEGF и др.). С достижением к 14-й неделе первичной конечной точки исследования (ASAS 20) было показано, что предикторами ответа, помимо уже известного СРБ, являются также фактор костного метаболизма P1NP и воспалительный маркер — TIMP 1. Их базовые уровни лучше предсказывали эффективность терапии ГЛМ, чем только СРБ [12].

В этой же части работы было показано, что антитела к ГЛМ регистрировались у 4,1% пациентов, леченных данным препаратом, причем ни один из них не получал сопутствующую терапию метотрексатом. Наибольший титр (1:2560) был выявлен у одного пациента 1-й группы, который был в дальнейшем переведен на дозу 100 мг. Большинство пациентов с антителами к ГЛМ имели более низкую концентрацию препарата в сыворотке. Однако такая низкая частота обнаружения антител указывает на то, что их наличие практически не влияет на клиническую эффективность препарата и его безопасность.

Помимо влияния на клинические, лабораторные и психометрические параметры, у 98 больных (1-я группа — 23 человека; 2-я группа — 37; 3-я группа — 38) изучалась динамика выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменений [13]. Оценку результатов проводили по индексу ASspiMRI-a (AS spine MRI-activity) [14, 15]. Уже через 14 нед терапии ГЛМ стандартизованные показатели воспаления по данным МРТ достоверно снизились в группах получавших испытываемое лекарство более чем на 1/3 (37%), а к 104-й неделе — на 43%. В то же время в группе плацебо этот показатель даже увеличился на 11 и 10% соответственно, т. е. у пациентов появились новые очаги костномозгового воспаления. При сравнении МРТ-индекса с клинической картиной АС на фоне лечения особых, достоверных корреляций с BASDAI, BASFI, интенсивностью боли в спине и длительностью утренней скованности обнаружено не было ни на 14-й, ни на 104-й неделях терапии. В то же время такой композитный индекс, как ASDAS, хорошо коррелировал со счетом МРТ-воспаления: чем выше был начальный индекс ASDAS, тем выше был начальный счет ASspiMRI и тем более выраженной была его положительная динамика. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе такого лабораторного показателя, как уровень СРБ, который также достоверно коррелировал с МРТ-признаками воспаления: чем выше был начальный уровень СРБ, тем выше был счет ASspiMRI в начале исследования ($r=0,38$) и тем более положительной была динамика определяемого при МРТ воспаления в процессе лечения ГЛМ ($r=-0,44$). В то же время при анализе рентгенологиче-

ского прогрессирования (по индексу mSASSS) на втором году исследования и еще через 2 года открытой фазы было показано [16], что ГЛМ в течение этого времени (4 года) не останавливает прогрессирование АС в позвоночнике. Однако в более ранней публикации [17] было замечено, что среди обследованных с помощью МРТ больных АС частота такого МРТ-признака хронического воспаления, как жировая дегенерация (fatty degeneration), повышена среди больных, леченных ГЛМ. Таким образом, по всей видимости, подавление под действием ингибитора ФНО активного воспаления в позвонках конвертирует патологический процесс в жировую дегенерацию, что в свою очередь может делать неявным уменьшение радиологического прогрессирования болезни (при его наличии).

Следует отметить, что краткосрочные нежелательные явления (НЯ) возникли у 86% больных, получавших ГЛМ, и у 77%, получавших плацебо. В комбинированной группе получавших ГЛМ среди НЯ чаще, чем в группе плацебо (>5%), встречались назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, слабость, головная боль, диарея, эритема на месте инъекции, а также повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Необходимо подчеркнуть, что пациенты, получавшие до включения в исследование базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин или гидроксихлорохин), имели более низкую частоту НЯ, чем пациенты, ранее их не получавшие. Серьезные НЯ в группе плацебо встретились с частотой 6,5%, а во 2-й и 3-й группах — 3,6 и 6,4% соответственно. Развитие туберкулеза не наблюдалось ни у одного больного. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования долгосрочной (2 года) эффективности и переносимости ГЛМ, являющегося продолжением описанного выше исследования GO-RAISE [18]. К концу года (52 нед) в исследовании участвовали 313 (87,9%), а к 104 неделе — 290 (81,5%) больных. Следует отметить, что даже если больных переводили на другую лечебную тактику на 14-й неделе (с плацебо — на 50 мг ГЛМ; с 50 мг ГЛМ — на 100 мг ГЛМ) и они получали другую лекарственную терапию с 16-й по 104-ю неделю исследования, в окончательный анализ их включали в зависимости от первоначальной принадлежности к определенной группе. Соответственно к 104-й неделе исследования улучшения ASAS 20 достигли 60% больных группы 2; 71,4% — группы 3 и 38,5% — группы плацебо (рис. 2); ASAS 40 — соответственно 55,8; 54,3 и 38,5%, а частичной ремиссии — 31,9; 30,7 и 21,8% пациентов. В то же время пациенты из групп ГЛМ, которые не достигли минимального улучшения к 14-й неделе, показали меньшую эффективность, чем те, у которых уже после первых инъекций лекарственного средства имела явная положительная динамика. Так, среди больных из группы 2, которые были переведены с 50 на 100 мг ГЛМ, ASAS 20 достигли к 52-й неделе 42,9%.

На рис. 3 показано изменение изученных клинических индексов в исследованных группах больных. Обращает на себя внимание факт, что к 104-й неделе исследования индексы BASDAI и BASFI были ниже 3 баллов, причем они раньше нормализовались у больных, которые изначально получали ГЛМ.

Частота НЯ к 104-й неделе исследования во всех группах была практически одинаковой и составляла соответственно 88; 94 и 96%. Однако частота серьезных НЯ несколько различалась. Так, в группе больных, получавших 100 мг ГЛМ, их частота составила 14,5%, а серьезных ин-

фекций — 4,2%, по сравнению с 8,0 и 1,4% среди больных, получавших 50 мг ГЛМ. При этом следует заметить, что частота инфекционных осложнений между группами 1 и 2 была одинаковой.

Обобщив данные по длительной эффективности и безопасности ГЛМ, следует отметить, что в дозе 100 мг препарат переносился хуже, чем в дозе 50 мг, при практически равной их клинической эффективности.

Таким образом, на основании представленного исследования можно сделать выводы, что ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и радиологического ответа, который сохраняется на протяжении длительного периода времени. Несмотря на то что сравни-

тельных контролируемых исследований ГЛМ при АС с другими ингибиторами ФНО не проводилось, имеющиеся данные показывают, что его эффективность и переносимость при АС соответствуют показателям других уже используемых в России ингибиторов ФНО α .

Значимым отличием ГЛМ от других моноклональных антител к ФНО является то, что он назначается подкожно один раз в месяц и может использоваться пациентом самостоятельно (с помощью одноразового автоинжектора) или вводиться медицинским персоналом с помощью предварительно заполненных шприцев. По всем показаниям, в том числе и при АС, стандартной дозой ГЛМ является 50 мг с подкожным введением один раз в месяц.

ЛИТЕРАТУРА

- Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244–79.
- Taylor P.C., Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):578–82.
- Elewaut D., Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(9):1029–35.
- Fantuzzi F., Del Giglio M., Gisondi P., Girolomoni G. Targeting tumor necrosis factor alpha in psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(9):1085–96.
- Gomez-Reino J.J., Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthr Res Ther* 2006;8(1):R29.
- Hyrich K.L., Lunt M., Watson K.D. et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthr Rheum* 2007;56(1):13–20.
- Lie E., van der Heide D., Uhlig T. et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157–63.
- Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum* 1984;27:361–8.
- Inman R.D., Davis J.C., van der Heijde D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthr Rheum* 2008;58:3402–12.
- Deodhar A., Braun J., Inman R.D. et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Care Res* doi 10.1002/acr.20233.
- Van der Heijde D., Braun J., Davis J.C. et al. Head-to-head comparison of 3 enthesitis indices in the ankylosing spondylitis anti-TNF-alpha trial of golimumab (GO-RAISE). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):519.
- Wagner C., Visvanathan S., Braun J. et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *ARD Online First*, publ. on October 28., 2011 as 10.1136/ard.2010.148890.
- Braun J., Baraliakos X., Hermann R.G.A. et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebocontrolled GO-RAISE study. *ARD Online First*, publ. November 29, 2011 as 10.1136/annrheumdis-2011-200308.
- Braun J., Baraliakos X., Golder W. et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthr Rheum* 2003;48:1126–36.
- Baraliakos X., Landewe R., Hermann K.G. et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730–4.
- Braun J., van der Heijde D., Hermann K.-G. et al. The effect of anti-tumor necrosis factor therapy with golimumab on radiographic progression in definite ankylosing spondylitis: 4-year results. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):249.
- Hermann K.G., Braun J., Baraliakos X. et al. The effect of golimumab on structural spinal changes in ankylosing spondylitis: magnetic resonance imaging results of the placebo-controlled GO-RAISE study — poster tours. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl.3):338.
- Braun J., Deodhar A., Inman R. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(5):661–7.

Результаты оценки эффективности и безопасности голимумаба — нового ингибитора фактора некроза опухоли α — в лечении псориатического артрита

Т.В. Коротаева

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение
«Научно-
исследовательский
институт
ревматологии»
РАМН, Москва

В исследованиях последних лет показано, что ранняя агрессивная противовоспалительная терапия ревматических заболеваний способствует снижению выраженности воспаления, уменьшению прогрессирования эрозий, позволяя улучшить физическое функционирование и качество жизни пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника [1]. Изучение патогенеза ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПсА) и анкилозирующего спондилита (АС) способствовало идентификации фактора некроза опухоли α (ФНО α) в качестве основного воспалительного медиатора [2, 3]. Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов действия этого фактора в форме инъекционных лекарственных средств (ЛС) явились важнейшим достижением последних лет в лечении этих заболеваний. До недавнего времени в Российской Федерации для лечения РА, ПсА и АС были одобрены три лекарственных средства из этой группы: этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Ремикейд®), и адалимумаб (Humira®). Было показано, что применение этих препаратов снижает выраженность клинических проявлений перечисленных заболеваний и тормозит разрушение суставов. Кроме того, применение ингибиторов ФНО α способствует значительному уменьшению степени поражения кожи при псориазе [4–8], что особенно важно для пациентов, страдающих ПсА.

Несмотря на значимый клинический эффект анти-ФНО α -терапии у большинства больных, результаты применения ингибиторов ФНО α у части из них оказываются неудовлетворительными. Опыт клинического применения этих ЛС свидетельствует, что нередко у больных наблюдается ответ только на второй препарат данного класса, тогда как первоначально применяемое ЛС оказывается недостаточно эффективным или выраженность ответа на него со временем значительно уменьшается [9, 10].

В мае 2012 г. в нашей стране был зарегистрирован новый ингибитор ФНО α голимумаб (ГЛМ), представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО α

[4–6, 11, 12]. Создатели препарата надеются, что его применение предоставит дополнительные возможности в лечении пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника, при том что ГЛМ вводится в виде одной подкожной инъекции в месяц в одной стандартной дозе.

Весьма актуально исследование возможностей ГЛМ в лечении ПсА, который представляет собой хроническое, прогрессирующее заболевание, приводящее к деструкции суставов, потере их функции, что негативно отражается на всех аспектах качества жизни больных [13]. Перспективными представляются как оценка эффективности и безопасности применения препарата при ПсА, так и изучение фармакоэкономических аспектов использования ГЛМ в лечении заболевания [14].

Целью исследования является анализ литературных данных о возможностях применения ЛС ГЛМ в лечении ПсА.

Характеристика лекарственного средства

ГЛМ представляет собой новое ЛС на основе человеческих моноклональных антител против ФНО α , которые имеют высокий аффинитет и специфичность к растворимому трансмембранному ФНО α со средним периодом полувыведения около 2 нед [15]. В ходе разработки препарата трансгенные мыши были привиты человеческим ФНО α , в результате чего были получены антитела, выделяемые клонами гибридом. Была продемонстрирована способность выделенных антител нейтрализовать ФНО α с помощью цитотоксического теста. Антитела, входящие в состав ГЛМ, были последовательно клонированы, секвенированы и повторно получены в результате их выработки миеломными клетками [16, 17]. Аминокислотные последовательности ряда постоянных регионов тяжелых и легких цепей ГЛМ идентичны соответствующим участкам инфликсимаба [18]. Сродство препарата к трансмембранному ФНО α и возможность его полной нейтрализации были доказаны в доклинических испытаниях. В эксперименте био-

логическая активность ЛС была оценена на мышинной модели артрита и псориаза [16, 19].

Препарат предназначен для подкожного введения, производится в предварительно заполненных шприцах или шприц-ручках (автоинжекторах).

Сведения о клинических исследованиях

К настоящему времени проведено одно исследование II фазы и 4 исследования III фазы у пациентов с РА [19–22], одно исследование III фазы у пациентов с ПсА [4–6, 12] и одно исследование III фазы у пациентов с АС [7]. Например, в 52-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы оценка эффективности ГЛМ у пациентов с активным РА показала возможность достижения основной конечной точки [15].

Сообщается об эффективности и безопасности ГЛМ при 24-недельном наблюдении у больных ПсА в исследовании GO-REVEAL (GOlimumab – A Randomized Evaluation of Safety and Efficacy in Subjects With Psoriatic Arthritis Using a Human Anti-TNF Monoclonal Antibody) – двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании по оценке его безопасности и эффективности у пациентов с ПсА (фаза III), которое является крупнейшим в своем роде исследованием биоинженерных препаратов у пациентов с ПсА как по количеству скринированных пациентов (более 500), так и по решаемым задачам. В рамках данного исследования изучалось влияние ГЛМ не только на выраженность периферического артрита, но и на другие проявления заболевания – энтезит, дактилит и псориазическое поражение кожи и ногтей, которое обычно ассоциируется с ПсА, но редко изучается в клинических исследованиях [23]. Было продемонстрировано значительное улучшение состояния пациентов – снижение выраженности проявлений заболевания и повышение функциональных индексов качества жизни больных ПсА [11, 24].

Применение препаратов этого класса связывают с повышенным риском развития оппортунистических инфекций и лимфом, хотя согласно полученным к настоящему времени данным частота развития лимфом у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α , не выше, чем в общей популяции пациентов с РА [25, 26].

Результаты клинического исследования оценки эффективности и безопасности голиумаба у больных псориазическим артритом

В исследование GO-REVEAL были включены пациенты с ПсА, активным несмотря на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Активным считали ПсА при наличии не менее трех припухших и трех болезненных суставов. У всех больных, включенных в исследование, отсутствовал ревматоидный фактор, ПсА классифицировался в рамках какой-либо одной клинической формы, а также выявлялся псориаз по крайней мере в виде одной псориазической бляшки диаметром ≥ 2 см.

Не были включены в исследование пациенты, которых ранее лечили с использованием анти-ФНО-препаратов, ритуксимаба, натализумаба или цитостатиков. Было разрешено включать пациентов, в лечении которых использовались стабильные дозы метотрексата (МТ), НПВП и глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 10 мг/сут). В исследовании могли также принимать участие пациенты, у

которых ранее был диагностирован латентный туберкулез, при условии его лечения до применения исследуемого препарата или одновременно с ним.

Из 555 скринированных пациентов 405 больных активным ПсА были рандомизированы в три группы: больным первой группы производилась подкожная инъекция плацебо ($n=113$), второй – ГЛМ 50 мг ($n=146$), третьей – ГЛМ 100 мг ($n=146$) в сроки 0, 4, 8, 12, 16 и 20 нед от начала исследования.

На 16-й неделе пациентов, достигших критериев раннего выведения из исследования (изменение числа болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов менее чем на 10% от первоначального уровня), переводили из группы плацебо в группу ГЛМ 50 мг, из группы ГЛМ 50 мг в группу ГЛМ 100 мг, а пациентам третьей группы продолжали вводить ГЛМ в прежней дозе – 100 мг. Последние оценки эффективности терапии в данном исследовании были выполнены на 24-й и 52-й неделях.

Первичной конечной точкой была доля пациентов, соответствующих критерию Американской коллегии ревматологов ACR 20 [27]. Уровень ответа ACR 20 определялся как 20% улучшение по сравнению с исходным ЧПС (из 66), ЧБС (из 68) и 3 из 5 следующих показателей: общая оценка пациентом боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), общая оценка активности заболевания пациентом и общая оценка активности заболевания врачом (каждый показатель по ВАШ, мм). Для оценки физического состояния пациента использовали опросник HAQ [28] и концентрацию С-реактивного белка (СРБ). Ответ на терапию оценивали также по ACR 50 и ACR 70, характеризующим соответственно 50% и 70% улучшение.

До включения в исследование у больных определяли величину BSA (Body Surface Area – общая площадь псориазического поражения кожи), а при уровне BSA $>3\%$ – индекс тяжести псориаза кожи PASI (Psoriasis Area Severity Index, от 0 до 72 баллов) [29]. Тяжесть псориазического поражения ногтей оценивали по индексу NAPSI (NAil Psoriasis Severity Index) [30] и на основании общей оценки врачом в баллах от 1 (отсутствие) до 5 (очень тяжелое). На 14-й и 24-й неделях оценивали динамику указанных показателей по PASI 50/70/90 – уменьшение на 50% и более величины PASI по сравнению с исходным значением.

Ответ на терапию ГЛМ у больных ПсА оценивали с помощью критериев PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [31] и динамики DAS (Disease Activity Score) – активности заболевания по 28 суставам (DAS 28), а также по концентрации СРБ (DAS 28-СРБ) [27]; также оценивали проявления дактилита, энтезита и утренняя скованность. Наличие и тяжесть дактилита каждого пальца определяли в баллах от 0 (нет дактилита) до 3 (очень тяжелый), максимум 60 баллов. Энтезит оценивали по энтезиальному индексу MASES [32], модифицированному для ПсА (в общий счет энтезисов включена точка прикрепления подошвенного апоневроза, от 0 до 15 баллов). Функциональные индексы качества жизни были оценены на 14-й и 24-й неделях с использованием опросников HAQ и SF-36 [33].

На 24-й и 52-й неделях оценивали способность ГЛМ задерживать рентгенологическое прогрессирование заболевания на основании динамики модифицированного для ПсА счета Шарпа/ван дер Хейде (PsA-modified SHS), от 0 до 528. При его вычислении учитывали состояние дистальных межфаланговых суставов конечностей, распространенность остеопороза суставов, число эрозий и степень суже-

ния суставных щелей. Высокий счет или его увеличение в процессе терапии указывали на большую степень деструкции суставов или рентгенологическое прогрессирование.

Оценка безопасности включала регистрацию неблагоприятных явлений, лабораторных показателей, выявление наличия антител к ГЛМ [15]. Определяли также заболеваемость злокачественными новообразованиями в расчете на 100 пациенто-лет.

В качестве первичной конечной точки оценивали долю пациентов, достигших ответа ACR 20 на 14-й неделе. Основными вторичными конечными точками оценки эффекта лечения были число больных с ответом ACR 20 на 24-й неделе, с 75% улучшением PASI на 14-й неделе (среди пациентов с BSA >3%), а также динамика HAQ на 24-й неделе и SF-36 на 14-й неделе.

Различия показателей ответа на терапию пациентов разных групп были оценены с помощью теста Cochran–Mantel–Haenszel для дискретных величин и двустороннего дисперсионного анализа по van der Waerden для непрерывных параметров. Также определяли различие ответа на терапию между группами в зависимости от приема пациентами МТ (при уровне значимости 0,05).

Результаты исследования. Всего было скринировано в исследование 555 взрослых пациентов в 58 исследовательских центрах (18 в США, 18 в Канаде и 22 в Европе), 405 были рандомизированы и получили исследуемый препарат или плацебо.

Оценка показателей улучшения по ACR и BSA в начале исследования показала, что 11% (12 из 113 пациентов) группы плацебо и 4% (13 из 292 пациентов) группы, получавшей ГЛМ, должны были прекратить лечение. Наблюдение за пациентами было продолжено, данные этих пациентов были включены в анализ первичных и основных вторичных конечных точек.

Оценка эффективности. Рентгенологическая оценка. Необходимо отметить, что между экспертами, которые оценивали результаты рентгенологических исследований, отмечался достаточный уровень согласованности (на уровне 0,94; 0,93 и 0,93) на всех этапах исследования.

К 24-й неделе среднее изменение от исходного счета Шарпа/ван дер Хейде было меньше у пациентов, принимавших исследуемый препарат в дозе 50 мг ($-0,16 \pm 1,31$; $p=0,011$), чем в группе плацебо ($0,27 \pm 1,26$).

Результаты рентгенологических исследований подтвердили уменьшение структурных повреждений суставов у больных, получавших ГЛМ. У пациентов, получавших исследуемый препарат в дозах 50 и 100 мг, значительно менее выраженными были эрозии суставов кистей и стоп по сравнению с исходным уровнем, также значительно больше было пациентов, у которых в процессе наблюдения не было выявлено новых эрозий.

У значительно меньшего числа пациентов, принимавших ГЛМ в дозе 50 мг, обнаруживались признаки рентгенологической прогрессии, определяемой изменением общего модифицированного для ПсА счета Шарпа/ван дер Хейде. У большинства пациентов, принимавших исследуемый препарат в обеих дозах, не наблюдалось рентгенологических признаков прогрессирования при оценке по этому параметру.

Похожие данные сохранялись и к 52-й неделе терапии. Так, среднее изменение по сравнению с исходным значением модифицированного счета Шарпа/ван дер Хейде в группах ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг составило $-0,22$ и

$-0,14$ соответственно. Однако у больных, первоначально рандомизированных в группу плацебо, в этот срок рентгенологические признаки повреждения суставов были более выражены, чем у пациентов, изначально получавших ГЛМ, а среднее изменение счета составило $0,22$. Также не отмечено заметного изменения в течение года лечения ГЛМ в плане выраженного остеолита и грубой деформации суставов, которые отмечались в начале исследования у нескольких пациентов.

Ответ по ACR. Оценка первичной конечной точки (14-я неделя) показала, что ответ по критерию ACR 20 в объединенной группе больных, получавших ГЛМ, был достигнут у 48% (140 из 292) пациентов, в то время как в группе плацебо — у 9% (10 из 113) пациентов ($p<0,001$). При этом положительный эффект на 14-й неделе был отмечен как у тех, кто получал исследуемый препарат в дозе 50 мг (74 из 146 больных, 51%), так и у тех, кто получал ГЛМ в дозе 100 мг (66 из 146 пациентов, 45%).

Результаты исследования GO-REVEAL спустя 24 нед у пациентов, принимавших ГЛМ, достоверно ($p<0,001$) отличались от показателей группы плацебо независимо от приема МТ ($p<0,66$). К 24-й неделе у 52% (76 из 146) пациентов в группе ГЛМ 50 мг и у 61% (89 из 146) пациентов, принимавших ГЛМ в дозе 100 мг, наблюдался ответ, соответствующий показателю ACR 20 (основной вторичной конечной точке), по сравнению с 12% (14 из 113) пациентов в группе плацебо ($p<0,001$ для обоих сравнений). Аналогичные результаты наблюдались и по критериям ACR 50 и ACR 70 на сроках 14 и 24 нед.

Результаты анализа на 52-й неделе исследования показали, что среди пациентов, рандомизированных в группу плацебо (в том числе тех, кто стал получать ГЛМ 50 мг на 16-й неделе или перешел на ГЛМ 50 мг на 24-й неделе согласно протоколу), в группу ГЛМ 50 мг (включая вошедших в группу ГЛМ 100 мг на 16-й неделе), а также в группу, получавшую исследуемый препарат в дозе 100 мг, были достигнуты уровни ACR 20 у 66; 67 и 71%, ACR 50 — у 39; 49 и 51%, ACR 70 — у 20; 36 и 30% пациентов соответственно.

Оценка показателя DAS 28-СРБ на 52-й неделе показала благоприятные изменения, характеризовавшиеся как «хорошие» или «умеренные» у 81; 82 и 83% пациентов, рандомизированных соответственно в группы плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг.

Функциональные индексы качества жизни. У пациентов обеих групп, получавших ГЛМ, было отмечено значительное улучшение показателя HAQ на 24-й неделе (основная вторичная конечная точка), со средним отклонением от исходного уровня на $0,33 \pm 0,55$ и $0,39 \pm 0,50$ соответственно в группах больных, принимавших ГЛМ в дозах 50 и 100 мг, тогда как в группе плацебо среднее изменение этого показателя составило $-0,01 \pm 0,49$ ($p<0,001$ для обоих сравнений). Среднее изменение величины HAQ на 52-й неделе исследования достигло $0,37 \pm 0,56$; $0,41 \pm 0,53$ и $0,43 \pm 0,53$ соответственно для пациентов, рандомизированных в группы плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг. В этот срок у 51; 50 и 56% пациентов, рандомизированных первоначально в группы плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг, было отмечено значимое клиническое улучшение ($\geq 0,3$ единицы) по показателю HAQ по сравнению с исходным уровнем.

У больных, получавших ГЛМ в дозах 50 и 100 мг, также было отмечено значительное улучшение показателей качества жизни, оцененных по опроснику SF-36 на 14-й

неделе (основная вторичная конечная точка) и на 24-й неделе, по сравнению с показателями группы плацебо. При длительном наблюдении, т. е. к 52-й неделе, средние изменения обоих компонентов SF-36 по сравнению с исходным в исследуемых группах практически не различались и составили для физического компонента у пациентов, получавших первоначально плацебо, а затем ГЛМ 50 мг — $8,25 \pm 10,50$, ГЛМ 50 мг — $9,87 \pm 9,51$, ГЛМ 100 мг — $9,19 \pm 10,29$. Для ментального компонента среднее изменение по сравнению с исходным составило соответственно $3,69 \pm 11,23$; $3,95 \pm 11,73$ и $4,84 \pm 11,60$.

Другие показатели активности артрита, энтезита, дактилита. Значительно более выраженное улучшение по сравнению с исходным уровнем на 14-й и 24-й неделях наблюдалось у больных, получавших ГЛМ, в обеих группах по сравнению с группой плацебо по всем параметрам оценки выраженности артрита, в том числе по критериям PsARC и DAS 28-СРБ, а также при оценке энтезитов и утренней скованности [4, 34]. К настоящему времени получены предварительные данные по ряду показателей состояния больных спустя 52 нед от начала лечения [4, 5].

К 14-й неделе терапии ответ по PsARC наблюдался у 73% пациентов, получавших исследуемый препарат в обеих группах, и лишь у 12% в группе плацебо. В основном данный результат сохранялся и к 24-й неделе лечения, однако необходимо отметить, что в третьей группе (ГЛМ 100 мг) ответ на лечение в это время был выше и наблюдался уже у 85% пациентов.

К моменту включения в исследование дактилит выявлялся у 26% больных в группе плацебо, у 22% пациентов в группе ГЛМ 50 мг и у 17% больных в группе ГЛМ 100 мг. В ходе наблюдения не было выявлено значимых различий между группами при сравнении доли больных с дактилитом на 14-й или 24-й неделях, однако у больных, получавших ГЛМ в любой дозе, было отмечено значительно более выраженное улучшение показателя тяжести дактилита в обеих временных точках. Если к 24-й неделе терапии изменение тяжести дактилита составило 100% для обеих доз исследуемого препарата, то в группе плацебо улучшение счета дактилита составило 46%. Интересно при этом отметить, что уменьшение тяжести дактилита было более выраженным при лечении ГЛМ в дозе 100 мг уже на 14-й неделе терапии.

Достоверно меньшим было количество больных с энтезитом на 14-й и 24-й неделях в группах больных, получавших ГЛМ независимо от дозы, по сравнению с группой плацебо. Также более выраженным было изменение индекса MASES, модифицированного для ПсА, в группах пациентов, получавших ГЛМ в дозе как 50 мг, так и 100 мг, чем в группе плацебо. Так, к 14-й и 24-й неделям терапии индекс MASES повысился на 50 и 67% в обеих группах исследуемого препарата, а в группе плацебо — максимум на 12%.

Через 52 нед лечения у пациентов, получавших ГЛМ, сохранялось снижение выраженности энтезита по показателю MASES на 54%. Также в этот срок было отмечено улучшение состояния больных по показателю выраженности дактилита — у 77% принимавших исследуемый препарат. Среди больных, получавших плацебо, а затем — ГЛМ в обеих дозах, было выявлено менее выраженное улучшение по показателю индекса дактилита на 52-й неделе — у 57%.

Состояние кожи и ногтей. В данном исследовании до начала терапии индекс PASI определяли у большинства (74%) пациентов. На 14-й неделе (основная вторичная конечная точка) улучшение PASI на 75% наблюдали у

40% больных, получавших ГЛМ в дозе 50 мг, и у 58% получавших 100 мг, тогда как в группе плацебо ответа PASI 75 достигли лишь 3% (2 из 79) больных ($p < 0,001$ для каждой дозы). Положительный эффект ГЛМ на 14-й неделе наблюдался независимо от приема пациентами МТ ($p < 0,32$). Через 1 год терапии (к 52-й неделе) достигли ответа по критерию PASI 75 соответственно 48; 62 и 69% больных, имевших до начала терапии BSA $> 3\%$.

У пациентов с ограниченным поражением кожи оценивали состояние «целевой» псориатической бляшки (target lesion score), при этом было установлено, что процент улучшения по сравнению с исходным уровнем в сроки 14 и 24 нед был значительно выше ($p < 0,001$) в обеих группах пациентов, принимавших ГЛМ, по сравнению с группой принимавших плацебо. При оценке состояния ногтей по параметру NPSI и при оценке состояния ногтей врачом также было отмечено выраженное улучшение относительно исходных уровней этих показателей в сроки 14 и 24 нед в каждой группе ГЛМ по сравнению с плацебо. Достигнутое улучшение сохранялось и к 52-й неделе терапии примерно у одинакового числа больных в группе плацебо, ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг — 56,2; 51,6 и 65,8% соответственно.

Результаты оценки безопасности голимуаба. Нежелательные явления. Через 24 нед у 65% (222 из 343) больных, принимавших ГЛМ, и у 59% (67 из 113) пациентов, принимавших плацебо, были отмечены нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми в группах больных, принимавших ГЛМ, были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Различий по типам и частоте НЯ в группах пациентов, принимавших исследуемый препарат в разных дозах, выявлено не было, за исключением инфекций, которые чаще отмечены у больных, получавших ГЛМ в более высокой дозе: 33% в группе, получавшей 50 мг, 41% в группе, получавшей 100 мг, и 24% — в группе плацебо. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) были зарегистрированы у 2% (7 из 343) пациентов, получавших ГЛМ, по сравнению с 6% (7 из 113) больных, получавших плацебо.

У пациентов группы плацебо чаще, чем у больных, получавших ГЛМ, были отмечены тяжелые инфекции (два случая пневмонии и по одному случаю целлюлита и уroseпсиса). В группе пациентов, получавших ГЛМ 50 мг, был отмечен один случай абсцесса, а у получавших ГЛМ 100 мг — один случай сепсиса вследствие холецистита.

Восемь (3%) пациентов, получавших ГЛМ, и 5 (4%) пациентов из группы плацебо прекратили участие в исследовании в связи с НЯ, произошедшими до 24-й недели. Наблюдались острый абсцесс, повышение уровней активности печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Сообщается о трех злокачественных опухолях (все в группе ГЛМ 100 мг: два случая базально-клеточной карциномы и один случай рака предстательной железы). После 14-й недели к таким явлениям относили сиалоаденит и мышечную слабость у пациентов, принимавших ГЛМ в дозе 100 мг.

Реакция на месте инъекции, чаще всего эритема, была отмечена у 3% (10 из 292) больных среди всех получавших ГЛМ и у 3% (3 из 113) пациентов, получавших плацебо. У этих больных не отмечалось случаев тяжелой или серьезной реакции, вследствие которой было прекращено участие в исследовании. Не наблюдалось явлений анафилактики или сывороточной болезни.

Среди НЯ, отмеченных после 24-й недели исследования (в том числе в случаях длительного наблюдения —

до 52-й недели лечения), следует отметить два случая смерти (оба в группе больных, принимавших ГЛМ в дозе 50 мг, — один несчастный случай и один мелкоклеточный рак легкого), один случай рака толстой кишки (пациенту был назначен ГЛМ 50 мг, но он был рано исключен из исследования), один случай мелкоклеточного рака легкого (ГЛМ 100 мг), два случая базально-клеточной карциномы (в группе ГЛМ 50 мг) и случай гистоплазмоза печени (в группе ГЛМ 100 мг). Сопоставление уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями с базой данных [35] не выявило различий между частотой наблюдаемых и ожидаемых случаев.

Ни у кого из пациентов, участвующих в исследовании в течение 52 нед, не отмечалось случаев активного туберкулеза и оппортунистических инфекций. В целом НЯ встречались с частотой 2,32 (95% ДИ 0,48–6,78) на 100 пациенто-лет по сравнению с 0,00 (95% ДИ 0,00–7,13) на 100 пациенто-лет в группе плацебо.

Лабораторные показатели. В целом не было выявлено различий гематологических и биохимических показателей между группами ГЛМ и плацебо, за исключением подъема активности печеночных трансаминаз у пациентов с нормальными уровнями АЛТ/АСТ в начале исследования, что чаще наблюдалось в группе больных, получавших ГЛМ, по сравнению с плацебо.

Повышение активности АЛТ было отмечено у 24% (33 из 135) пациентов, получавших ГЛМ 50 мг, у 35% (47 из 133) пациентов в группе ГЛМ 100 мг и у 18% (18 из 98) пациентов, принимавших плацебо. Возрастание уровня активности АСТ наблюдалось соответственно у 18% (26 из 143), 13% (18 из 142) и 10% (11 из 107) больных из этих групп.

Клинически значимое повышение активности АЛТ и уровня общего билирубина отмечено у 2% (3 из 146) и 3% (4 из 146) больных, получавших ГЛМ 50 мг, 0% (0 из 146) и 1% (2 из 146) пациентов, получавших ГЛМ 100 мг, и у 4% (4 из 112) и 2% (2 из 112) пациентов из группы плацебо. У двух больных (по одному из группы плацебо и из группы ГЛМ 50 мг) наблюдалось транзиторное бессимптомное повышение активности АЛТ (194 и 298 МЕ/л соответственно) и уровня общего билирубина (2,8 и 2,6 мг/дл соответственно). Сопутствующее лечение МТ не влияло на уровни трансаминаз.

Скрининг туберкулеза. Обследование показало, что 11 пациентам в группе плацебо (10%) и 33 пациентам, получавшим ГЛМ (11%), требовалось лечение — как правило, изониазидом — по поводу латентного туберкулеза (вследствие положительных проб). У этих больных показатели активности печеночных трансаминаз в среднем были выше, чем у тех, кто не получал противотуберкулезного лечения. Повышение было, как правило, слабым или умеренным.

Фармакокинетика ГЛМ и уровни антител к исследуемому препарату. Исследование показало дозозависимые фармакокинетические эффекты при введении в организм ГЛМ, стабильные концентрации препарата были достигнуты к 12-й неделе. Частота выявления антител к ГЛМ была низкой — у 4,6% больных, получавших исследуемый

препарат; при этом высокий титр (1:2560) был отмечен у пациентов, получавших 50 или 100 мг препарата, которым требовалось раннее исключение из исследования. Ни у кого из пациентов, получавших в начале исследования МТ, не было выявлено антител к ГЛМ. У небольшого количества позитивных по антителам пациентов их наличие не влияло на уровень ответа по АСР или развитие реакции в месте инъекции.

Заключение

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что ГЛМ, представляющий собой человеческие моноклональные антитела к ФНО α , является эффективным и хорошо переносимым препаратом при ежемесячном подкожном введении в течение 24 нед. Ответ на терапию по показателю АСР 20 достигнут на 14-й неделе у 51% больных, получавших препарат в дозе 50 мг, и у 45% пациентов, получавших ГЛМ в дозе 100 мг, по сравнению с 9% пациентов из группы плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений). У пациентов, получавших ГЛМ, значительно чаще, чем при приеме плацебо, был выявлен ответ на лечение по показателям АСР 50 и АСР 70; также было продемонстрировано улучшение по другим параметрам эффективности, в том числе по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR: DAS 28, DAS 28-СРБ) и PsARC. Отдельно необходимо отметить впервые установленное в рандомизированном клиническом исследовании положительное влияние ингибитора ФНО α ГЛМ в дозах 50 и 100 мг на тяжесть энтезитов и дактилита — серьезных клинических проявлений ПсА. Различия между показателями пациентов, получавших ГЛМ в дозах 50 и 100 мг, были незначительны и не зависели от получаемого пациентами лечения МТ. У больных, получавших ГЛМ, было выявлено значительное улучшение функциональных индексов качества жизни по опросникам HAQ и SF-36.

У больных, получавших ГЛМ, также было продемонстрировано значительное улучшение в отношении псориаза кожи и ногтей. Среди 74% пациентов с распространенным псориазическим поражением кожи ответ PASI 75 наблюдали у 40% больных, получавших ГЛМ в дозе 50 мг, и у 58% из группы ГЛМ 100 мг на 14-й неделе, тогда как в группе плацебо — лишь у 3% пациентов ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

В исследовании GO-REVEAL — первом плацебоконтролируемом исследовании по оценке влияния анти-ФНО α на псориазическое поражение ногтей — данные изменения имелись у 70% пациентов. Значительное улучшение по показателям NAPSI и оценке врачом тяжести псориаза ногтей наблюдали у больных, получавших ГЛМ; оно было отмечено в начале 14-й недели терапии и через 24 нед.

Таким образом, ГЛМ — новый препарат на основе человеческих анти-ФНО α моноклональных антител — блокирует действие этого провоспалительного медиатора, что было продемонстрировано в доклинических исследованиях на моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. Проведенные исследования показали, что профиль безопасности ГЛМ у пациентов с ПсА соответствует таковому у других препаратов на основе анти-ФНО [36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:26–37.
2. Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. TNF alpha – a pivotal role in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31:293–8.
3. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2008;58:126–35.
4. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2009;60:976–86.
5. Kavanaugh A., Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the longterm extension of a randomized, placebo-controlled study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl* 2012;39 (Suppl.):90–3.
6. Kavanaugh A., van der Heijde D., McInnes I. et al. Golimumab, a human TNF-alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Clinical efficacy, radiographic, and safety findings through 1 year of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL® study. *Arthr Rheum* 2012 Feb 29 [Epub. ahead of print].
7. Kay J., Rahman M.U. Golimumab: A novel human anti-TNF-alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core Evid* 2010;4:159–70.
8. Voulgari P.V. Golimumab: a new anti-TNF-alpha agent for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(5):721–33.
9. Van Vollenhoven R., Harju A., Brannemark S., Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1195–8.
10. 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;66(Suppl. 3):2–22.
11. Kavanaugh A., Mack M., Beutler A. et al. Golimumab, a new human, TNF alpha antibody administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 52-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2008;67:99.
12. Yang H., Epstein D., Bojke L. et al. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Health Technol Assess* 2011;15 (Suppl. 1):87–95.
13. D'Angelo S., Palazzi C., Olivieri I. Psoriatic arthritis: treatment strategies using biologic agents. *Reumatismo* 2012;64(2):113–21.
14. Cummins E., Asseburg C., Prasad M. et al. Cost effectiveness of golimumab for the treatment of active psoriatic arthritis. *Eur J Health Econ* 2011 Jul 1 [Epub. ahead of print].
15. Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study. *Arthr Rheum* 2008;58:964–75.
16. Shealy D., Cai A., Nessor T. et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF [abstract]. *Ann Rheumatic Dis* 2007;66:151.
17. Shealy D.J., Visvanathan S. Anti-TNF antibodies: lessons from the past, roadmap for the future. *Handb Exp Pharmacol* 2008;181:101–29.
18. Zhou H., Jang H., Fleischmann R.M. et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2007;47:383–96.
19. Keffer J., Probert L., Cazlaris H. et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991;10:4025–31.
20. Emery P., Fleischmann R., Moreland L. et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-BEFORE Study [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2008;67:179.
21. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. GO-FORWARD Study Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–96.
22. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. for the GO-AFTER study investigators Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009 June 26 [Epub. ahead of print].
23. Cassell S., Kavanaugh A.F. Therapies for psoriatic nail disease: a systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1452–6.
24. Mease P., Kavanaugh A., Livingston J. et al. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of Life, productivity, and reduces time lost from work for caregivers in patients with active psoriatic arthritis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2008;67:572.
25. Askling J., Forel C.M., Baecklund E. et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414–20.
26. Dommasch E.D., Abuabara K., Shin D.B. et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(6):1035–50.
27. Van Riel P.L., van Gestel A.M., Scott D.L. (eds). EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. Alphen Aan Den Rijn (The Netherlands): Van Zuiden Communications BV, 2000; 40.
28. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
29. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238–44.
30. Rich P., Scher R.K. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206–12.
31. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthr Rheum* 1996;39:2013–20.
32. Heuft-Dorenbosch L., Spoorenberg A., van Tubergen A. et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127–32.
33. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36 item short form health survey (SF 36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
34. Kavanaugh A., Krueger G.G., Beutler A. et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:498–505.
35. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. URL: <http://seer.cancer.gov/statistics/>
36. Mease P.J., Gladman D.D., Keystone E.C. on behalf of the Alefacept in Psoriatic Arthr Study Group. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:1638–45.

Мнение пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов и позвоночника о лечении голимумабом

В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Погожева, Е.Л. Насонов

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение
«Научно-
исследовательский
институт
ревматологии»
РАМН, Москва

По данным официальной государственной статистики 2010 г., в Российской Федерации около 16 млн пациентов имеют различные ревматические заболевания. Из воспалительных заболеваний суставов и позвоночника 28 963 случая составляет ревматоидный артрит (РА), 5438 — анкилозирующий спондилит (АС), 1739 — псориатический артрит (ПсА) [1]. Несмотря на разницу в патогенезе и клинической картине, эти заболевания имеют общие черты, связанные с наличием хронической боли и воспаления, длительным характером течения, приводящим к нарушению функции суставов, потере трудоспособности, ограничению или невозможности выполнения пациентами обычных действий в повседневной жизни. Длительное и стойкое достижение ремиссии представляет собой сложную задачу, требующую тесного взаимодействия и взаимопонимания между врачом и пациентом. В этом плане важную роль играет внедрение в клиническую практику программы «Тreat to Target» («Лечение до достижения цели»), направленной на раннее «агрессивное» начало терапии и тщательный регулярный контроль за клиническими симптомами, данными лабораторных методов исследования с количественным определением степени активности заболевания. Если цель терапии — ремиссия или, по крайней мере, низкая активность заболевания — не достигнута, то необходима смена или коррекция терапии [2].

Традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат (МТ), лефлуномид и сульфасалазин, применяемые в современных терапевтических дозах, весьма эффективны у большинства пациентов, существенно снижая активность заболевания, улучшая функциональное состояние больных и их качество жизни (КЖ) [3]. Однако даже при достижении клинической ремиссии торможение деструкции суставов и рентгенологического прогрессирования происходит только у трети пациентов [4].

За последние годы был достигнут существенный прогресс в лечении воспалительных артритов, частично благодаря более глубокому пониманию патогенеза этих заболеваний на клеточном и молекулярном уровне. Результатом стали разработка и внедрение в клиническую практику нового поколения лекарственных препаратов (моноклональных

антител, гибридных молекул, молекул стимуляции лимфоцитов, анти-В-клеточных препаратов), тем или иным образом блокирующих пути активации провоспалительных цитокинов или их рецепторов, препятствуя развитию воспаления.

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при РА оказалось эффективным не только при плохой переносимости, противопоказаниях к применению или недостаточной эффективности МТ, но и у пациентов, ранее не принимавших МТ. Однако комбинированная терапия БПВП + ГИБП во всех исследованиях давала достоверно лучшие результаты по сравнению с монотерапией ГИБП: примерно у 50% больных отмечалось достижение ремиссии по DAS 28 [5], значительно улучшалось функциональное состояние по индексу HAQ [6] и уменьшалось рентгенологическое прогрессирование [7], независимо от того, был ли это ранний артрит или его развернутая стадия. Эта же тенденция прослеживалась и у пациентов с ПсА [8–11]. При АС [12, 13] применение ГИБП в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и сульфасалазином при периферическом активном артрите снижало воспаление в суставах и позвоночнике, улучшало их функцию и тормозило рентгенологическое прогрессирование.

К сожалению, не все пациенты одинаково отвечают на терапию ГИБП. Некоторые из них, по причине недостаточной эффективности или плохой переносимости, могут прекратить назначенное лечение и показать клинический ответ на другой препарат, даже если его механизм действия аналогичен [14, 15]. По этой причине в «комнате» наших терапевтических возможностей должно быть много «окон» для того, чтобы помочь большинству таких пациентов. В связи с этим в последние годы разрабатываются и внедряются в практическое здравоохранение новые препараты, ингибирующие прежде всего фактор некроза опухоли α (ФНО α), который является провоспалительным цитокином, играющим ключевую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

В большинстве исследований продемонстрирован хороший клинический эффект ингибиторов ФНО α (инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пэгол, этанерцепта), подтверждающий концепцию о его

ключевой роли в патогенезе РА. Эти препараты способны существенно улучшить общее состояние здоровья, физические функции и уменьшить состояние усталости у больных РА [16] и ПсА [17].

Новый ГИБП из группы ингибиторов ФНО α – голимумаб (ГЛМ; Симпони) представляет собой человеческое IgG1 моноклональное антитело с молекулярной массой 150 кДа, которое специфически связывается как с растворимой, так и с трансмембранной формой ФНО α . Его фармакологические свойства позволяют применять препарат подкожно 1 раз в месяц.

Применение голимумаба при ревматоидном артрите

ГЛМ разрешен для лечения РА во многих странах мира, он вводится подкожно в дозе 50 мг 1 раз в месяц, используется в комбинации с МТ. При недостаточном эффекте, на усмотрение лечащего врача, возможно увеличение дозы до 100 мг у пациентов с массой тела более 100 кг.

Эффективность и безопасность различных доз ГЛМ, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с МТ при РА оценивалась в трех международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях: GO-BEFORE [18] – у пациентов, не получавших МТ, GO-FORWARD [19] – при неэффективности МТ и GO-AFTER [20] – у пациентов с неэффективностью одного из ингибиторов ФНО α .

Оценка исходов лечения ГЛМ с точки зрения пациентов (влияние препарата на функциональное состояние и КЖ больных) проводилась в исследовании GO-FORWARD у 444 пациентов с РА с умеренной и высокой степенью активности заболевания при недостаточной эффективности МТ на 14, 24 и 52-й неделях терапии по индексам HAQ, шкалам PCS и MCS опросника КЖ SF-36, шкале усталости FACIT-Fatigue [21–24]. ГЛМ вводили подкожно 1 раз в 4 нед. Пациенты были рандомизированы на 4 группы в соотношении 3:3:2:2.

I – плацебо ГЛМ + МТ (стабильная доза не менее 15 мг, но не более 25 мг в неделю), через 16 нед больные, не достигшие 20% улучшения после открытия кода, переводились на ГЛМ 50 мг + МТ;

II – ГЛМ 100 мг + плацебо, через 16 нед больные, не достигшие 20% улучшения, переводились на ГЛМ 100 мг + МТ;

III – ГЛМ 50 мг + МТ, через 16 нед больные, не достигшие 20% улучшения, переводились на ГЛМ 100 мг + МТ;

IV – ГЛМ 100 мг + МТ, лечение через 16 нед не менялось.

Функциональный статус оценивали по индексу HAQ [22] от 0 до 3,0 балла (более высокие показатели индекса соответствовали худшему функциональному состоянию), минимальными клинически значимыми изменениями (МКЗИ) считалось его уменьшение не менее чем на 0,25 балла. Индекс HAQ $\leq 0,5$ балла принимали за «норму».

КЖ оценивали по общему опроснику SF-36 по суммарным шкалам физического (PCS) и психологического (MCS) здоровья от 0 до 50 баллов (большее количество баллов соответствовало лучшему КЖ). Улучшение показателей шкал не менее чем на 5 баллов считалось клинически значимым [23].

Усталость оценивали по опроснику Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Questionnaire (FACIT-Fatigue) [24] от 0 до 52 баллов, при этом более высокий счет соответствовал меньшей усталости.

HAQ

Во всех четырех группах пациенты имели умеренные функциональные нарушения с индексом HAQ от 1,3 до 1,4, снижение суммарного физического здоровья по шкале PCS SF-36 до 29,9–31,6 балла (на 40% от нормы), ухудшение психологического статуса по шкале MCS SF-36 до 43,2–44,1 (на 15% от нормы) и выраженные симптомы усталости со средними значениями по шкале FACIT-Fatigue 26,6–28,7 балла. Комбинированная терапия ГЛМ (50 или 100 мг) с МТ оказывала статистически достоверное клинически значимое улучшение функционального состояния больных с РА по индексу HAQ (табл. 1). К 14-й неделе исследования среднее улучшение в группе ГЛМ 50 мг + МТ составило $0,42 \pm 0,50$, в группе ГЛМ 100 мг + МТ – $0,41 \pm 0,46$ по сравнению с пациентами, принимавшими МТ, – $0,16 \pm 0,49$ ($p < 0,001$). Похожие результаты были получены к 24-й и 52-й неделям исследования.

Доля пациентов, достигших улучшения функциональных способностей по индексу HAQ не менее чем на 0,25 балла к 14-й неделе, составила 67,8% на комбинированной терапии ГЛМ 50 мг + МТ и 71,4% у получавших ГЛМ 100 мг + МТ, что было существенно выше, чем в группе плацебо (42,6%; $p < 0,001$).

SF-36

Улучшение КЖ – суммарного физического здоровья (Δ SF-36 PC $\geq 5,0$) к 14-й и 24-й неделям было достовер-

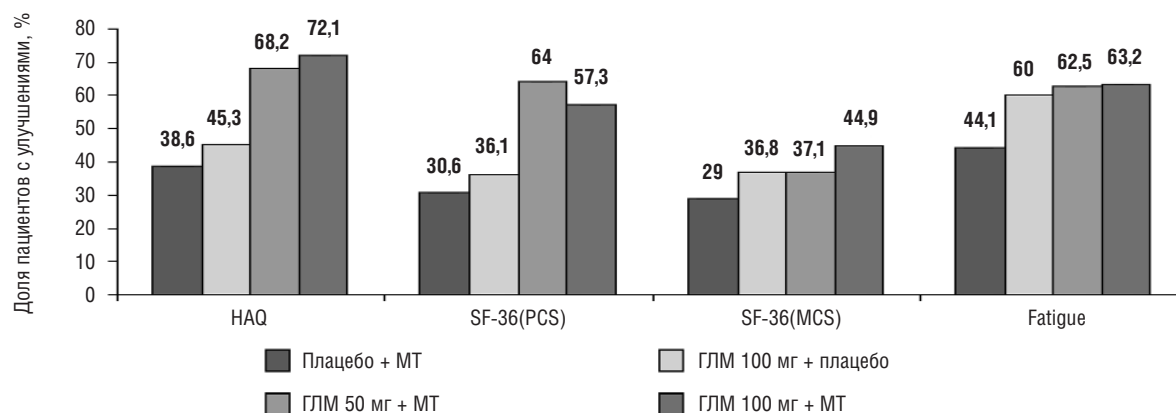


Рис. 1. Процент пациентов, достигших минимальных клинически значимых изменений функционального статуса, КЖ и уменьшения симптомов усталости к 24-й неделе исследования. Δ HAQ $\geq 0,25$; Δ SF-36 (PCS) $\geq 5,0$; Δ SF-36 (MCS) $\geq 5,0$; Δ FACIT-Fatigue $\geq 4,0$

но выше при комбинированной терапии ГЛМ 50 мг + МТ (64,0%) или ГЛМ 100 мг + МТ (59,6%) по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо + МТ (31,5%; $p<0,001$) (рис. 1). Похожая тенденция сохранялась и в отношении психологического статуса пациентов (Δ SF-36 MCS $\geq 5,0$) к 14-й неделе исследования: в группе ГЛМ 100 мг + МТ изменения составили $4,62\pm 10,17$ по сравнению с

ски значимым улучшением функционального состояния больных по НАК к 14-й ($r=0,536$; $p<0,001$) и 24-й неделям исследования ($r=0,545$; $p<0,001$).

Особенный интерес представляют результаты длительного наблюдения больных с РА к 52-й неделе исследования. Улучшение КЖ по опроснику SF-36 и функциональной активности по индексу НАК продолжалось от

Таблица 1 Изменения функционального статуса и КЖ пациентов, получающих ГЛМ, к 14-й и 24-й неделям исследования GO-FORWARD ($M\pm SD$)

Индексы и шкалы опросников	Плацебо + МТ (n=124)	ГЛМ + плацебо (n=133)	ГЛМ 50 мг + МТ (n=89)	ГЛМ 100 мг + МТ (n=89)
Изменения к 14-й неделе исследования				
HAQ	$0,16\pm 0,49$	$0,28\pm 0,58$ ($p=0,097$)	$0,42\pm 0,50$ ($p<0,001$)	$0,41\pm 0,46$ ($p<0,001$)
SF-36 (PCS)	$2,39\pm 7,80$	$4,72\pm 8,78$ ($p=0,033$)	$8,02\pm 7,17$ ($p<0,001$)	$7,41\pm 8,04$ ($p<0,001$)
SF-36 (MCS)	$1,63\pm 9,81$	$3,46\pm 11,38$ ($p=0,184$)	$1,60\pm 11,0$ ($p=0,902$)	$4,62\pm 10,17$ ($p=0,039$)
FACIT-Fatigue	$2,28\pm 9,23$	$6,08\pm 10,81$ ($p=0,002$)	$7,58\pm 8,93$ ($p<0,001$)	$6,40\pm 9,62$ ($p=0,002$)
Изменения к 24-й неделе исследования				
HAQ	$0,13\pm 0,58$	$0,24\pm 0,66$ ($p=0,24$)	$0,47\pm 0,55$ ($p<0,001$)	$0,45\pm 5,52$ ($p<0,001$)
SF-36 (PCS)	$2,54\pm 8,06$	$4,74\pm 8,84$ ($p=0,07$)	$8,28\pm 8,33$ ($p<0,001$)	$7,01\pm 7,80$ ($p<0,001$)
SF-36 (MCS)	$0,75\pm 9,68$	$3,37\pm 10,18$ ($p=0,033$)	$1,83\pm 10,87$ ($p=0,339$)	$4,33\pm 10,66$ ($p=0,014$)
FACIT-Fatigue	$2,16\pm 9,53$	$5,55\pm 10,50$ ($p=0,007$)	$7,30\pm 8,65$ ($p<0,001$)	$7,16\pm 8,58$ ($p<0,001$)

группой плацебо + МТ ($1,63\pm 9,81$; $p=0,039$). К 24-й неделе обе группы, получавшие ГЛМ 100 мг (в монотерапии Δ SF-36 MCS $3,37\pm 10,18$; в комбинированной терапии с МТ $4,33\pm 10,66$) по психологическому состоянию имели лучший результат по сравнению с группой плацебо + МТ ($0,75\pm 9,7$). Однако не было выявлено достоверных различий по улучшению суммарного психологического здоровья между группами, получавшими ГЛМ 50 мг + МТ и плацебо + МТ, к 14-й и 24-й неделям наблюдения, т. е. только большая доза ГЛМ влияла на психологическое состояние пациентов. Не было выявлено и различий между группами, получавшими ГЛМ и плацебо, по достижению МКЗИ психологического статуса к 14-й неделе, однако к 24-й неделе преимущество имели больные, получавшие комбинированную терапию ГЛМ 100 мг + МТ (44,9%) по сравнению с группой плацебо + МТ (29,0%; $p<0,05$).

FACIT-Fatigue

К 14-й и 24-й неделям исследования во всех группах пациентов, получавших ГЛМ в моно- или комбинированной терапии, независимо от дозы, было отмечено достоверное уменьшение симптомов усталости по сравнению с группой больных, получавших плацебо + МТ (см. табл. 1, рис. 1). Значительно большая доля пациентов, получавших ГЛМ, имели МКЗИ индекса усталости по сравнению с группой, получавшей только МТ (60,0; 62,5; 63,2% по сравнению с 44,1%). Кроме того, показатели шкалы FACIT-Fatigue были тесно взаимосвязаны со значениями индекса НАК в начале исследования ($r=-0,550$; $p<0,001$), а уменьшение симптомов усталости коррелировало с клиниче-

24-й до 52-й недели среди пациентов, получавших ГЛМ 50 и 100 мг в комбинации с МТ. Пациенты, которые первоначально получали плацебо + МТ и позднее были переведены на ГЛМ 50 мг + МТ на 16-й неделе (ранний перевод) или на 24-й неделе (поздний перевод), «догнали» по улучшению физического и психологического статуса тех больных, которые получали ГЛМ + МТ сразу в начале исследования (табл. 2).

Применение голиумаба при анкилозирующем спондилите

GO-RAISE [25] — единственное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность применения подкожных инъекций ГЛМ у больных АС. В него было включено

Таблица 2 Изменения индекса НАК и шкал SF-36 в исследовании GO-FORWARD к 52-й неделе исследования ($M\pm SD$)

Показатель	Плацебо + МТ → ГЛМ + МТ (n=123)	Комбинированная терапия ГЛМ + МТ (n= 178)
HAQ		
Улучшение по сравнению с началом исследования	$0,39\pm 0,58$	$0,54\pm 0,61$
Пациенты с улучшением $\geq 0,25$, %	62,6	74,2 ($p=0,032$)
SF-36 PCS		
Улучшение по сравнению с началом исследования	$6,97\pm 10,42$	$8,43\pm 9,16$ ($p=0,175$)
Пациенты с улучшением $\geq 5,0$, %	51,2	61,8 ($p=0,068$)
SF-36 MCS		
Улучшение по сравнению с началом исследования	$4,45\pm 9,73$	$4,83\pm 10,56$ ($p=0,874$)
Пациенты с улучшением $\geq 5,0$, %	41,5	43,3 ($p=0,757$)

Таблица 3 Динамика индексов опросника SF-36 к 14-й и 24-й неделям наблюдения в исследовании GO-RAISE (Me [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Плацебо (n=78)	50 мг (n=138)	ГЛМ 100 мг (n=140)	общая группа (n=278)
ΔSF-36 (PCS)				
14-я неделя	2,4 [-1,4; 7,8]	7,3 [1,5; 15,3]*	8,4 [2,3; 14,1]*	7,8 [1,9; 14,5]*
24-я неделя	2,0 [-2,4; 7,7]	7,9 [1,1; 17,6]*	8,1 [2,1; 15,0]*	8,1 [2,0; 16,6]*
ΔSF-36 (MCS)				
14-я неделя	0,1 [-4,3; 5,3]	1,5 [-2,2; 7,8]**	3,7 [-3,2; 12,1]***	2,5[-2,6; 9,4]***
24-я неделя	-0,3 [-3,2; 6,3]	1,4 [-3,3; 6,6]	5,2 [-2,3; 12,8]***	2,9 [-2,8; 9,7]**

Примечание. По сравнению с плацебо: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ (здесь и в табл. 5).

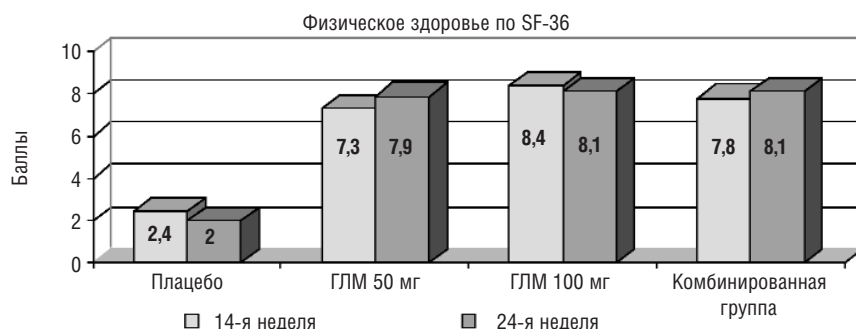


Рис. 2. Изменения суммарного физического здоровья по опроснику SF-36 у больных АС к 14-й и 24-й неделям лечения

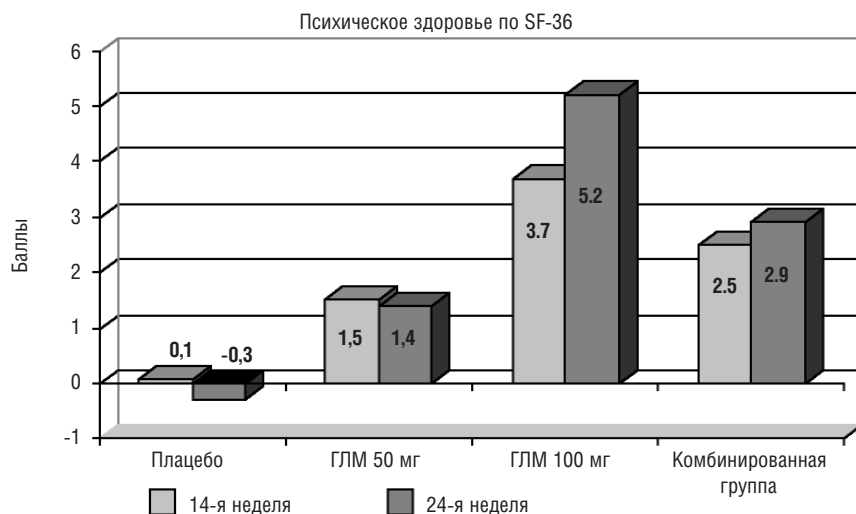


Рис. 3. Изменения суммарного психологического здоровья по опроснику SF-36 у больных АС к 14-й и 24-й неделям лечения

356 пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (BASDAI и боль в спине по числовой ранговой шкале ≥ 4). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1,8:1,8:1 (ГЛМ 50 мг, ГЛМ 100 мг и плацебо соответственно). Если на 16-й неделе не удавалось достичь 20% улучшения по ASAS, больные из группы плацебо переводились на терапию ГЛМ 50 мг, а пациентам, получавшим ГЛМ 50 мг, доза препарата была увеличена до 100 мг. К 24-й неделе пациентов, оставшихся на плацебо, переводили в группу, получающую 50 мг ГЛМ.

По данным проведенного исследования, пациенты, получавшие ГЛМ, отмечали улучшение КЖ, связанного со здоровьем, измеренного с помощью суммарных индексов физического и психического здоровья SF-36 (табл. 3).

Так, суммарный индекс физического здоровья SF-36 (PCS) значительно улучшился к 14-й и сохранился к 24-й неделе исследования, в сравнении с исходным, во всех группах больных, получавших ГЛМ: $\Delta PCS = 7,9 [1,1; 17,6]$ в группе, получавшей 50 мг ГЛМ, и $8,1 [2,1; 15,0]$ в группе, получавшей 100 мг ГЛМ, по сравнению с группой плацебо — $2,0 [-2,4; 7,7]$ соответственно (рис. 2).

Суммарный индекс психического здоровья SF-36 (MCS) на 14-й неделе также улучшился, по сравнению с исходным, во всех группах ГЛМ: медиана $\Delta MCS = 1,4 [-3,3; 6,6]$ и $5,2 [-2,3; 12,8]$ в группах, получавших 50 и 100 мг ГЛМ соответственно, по сравнению с плацебо: медиана $\Delta MCS = -0,3 [-3,2; 6,3]$. Значительное и устойчивое улучшение КЖ было отмечено через 24 нед в группе больных, получавших 100 мг ГЛМ и в общей группе, получавшей 50 и 100 мг ГЛМ: медиана $\Delta MCS = 5,2 [-2,3; 12,8]$ и $2,9 [-2,8; 9,7]$ соответственно (рис. 3).

Результаты двухлетнего наблюдения показали, что повышение физической активности, увеличение объема движений и КЖ, связанного со здоровьем, достигнутое к 24-й неделе исследования, у больных АС, получавших ГЛМ, сохранялись к 104-й неделе. Установлено, что среди пациентов, получавших ГЛМ с самого начала исследования, улучшение по

ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50, BASFI, BASMI и суммарных индексов физического и психического здоровья SF-36 было более выраженным, чем у больных, которые были переведены из группы плацебо (табл. 4).

Одним из интересных аспектов исследования являлось изучение влияния ГЛМ на улучшение сна у пациентов с АС.

Состояние сна представляет собой один из важнейших биологических ритмов человека. Каждые сутки в одно и то же время, одновременно с уменьшением освещенности, мы чувствуем нарастающую сонливость и в определенный момент засыпаем. Нарушение сна, связанное с наличием аксиальной боли и скованности во второй половине ночи — важнейшими характеристиками воспалительной боли в спине, — оказывает большое влияние на показатели

Таблица 4 Динамика по SF-36 к 52, 76 и 104-й неделям наблюдения у пациентов с АС в исследовании GO-RAISE (M±SD)

Показатели	Плацебо → ГЛМ 50 мг		ГЛМ 50 мг		ГЛМ 100 мг (n=107)
	перевод на 16-й неделе (n=41)	перевод на 24-й неделе (n=35)	50 мг (n=113)	перевод на 100 мг на 16-й неделе (n=25)	
SF-36 (PCS)					
52 нед	12,3±8,78	14,1±9,40	12,8±10,63	4,8±8,96	13,0±8,14
76 нед	12,7±10,87	15,2±8,65	13,4±10,70	7,3±10,82	13,5±8,73
104 нед	13,6±7,80	15,5±9,32	14,2±11,28	7,6±8,83	13,9±9,28
SF-36 (MCS)					
52 нед	4,3±11,51	3,7±8,80	3,7±7,90	1,8±9,80	6,4±11,75
76 нед	3,9±12,27	3,9±9,12	2,9±9,00	1,2±8,58	7,3±10,81
104 нед	5,2±10,94	2,0±9,55	3,8±8,75	1,5±13,82	7,6±10,86

Таблица 5 Динамика нарушений сна к 14-й и 24-й неделям наблюдения у больных АС (Me [25-й; 75-й перцентили])

Показатели	Плацебо (n=78)	50 мг (n=138)	ГЛМ 100 мг (n=140)	общая группа (n=278)
Нарушение сна по JSEQ (от 0 до 20)				
14-я неделя	0,0 [-3,0; 1,0]	-3,0 [-5,0; 0,0]*	-3,0 [-6,0; 0,0]*	-3,0 [-6,0; 0,0]*
24-я неделя	-1,0 [-3,0; 1,0]	-3,0 [-6,0; 0,0]*	-4,0 [-7,0; 0,0]*	-3,0 [-6,0; 0,0]*

КЖ пациентов с АС. Больным АС часто приходится вставать с постели и «расхаживаться» для уменьшения боли и скованности, что, безусловно, сказывается на чувстве усталости в течение дня. GO-RAISE — первое исследование, в котором оценивалось влияние ингибиторов ФНО α на сон у пациентов с АС [26].

Нарушения сна оценивали с помощью Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ) [27]. Через 14 нед пациенты, получавшие 50 и 100 мг ГЛМ, имели значительно большее снижение баллов по JSEQ от исходных по сравнению с плацебо ($p<0,001$). Это улучшение было устойчивым на 24-й неделе во всех группах больных, получавших ГЛМ (табл. 5).

Применение голиумаба при псориатическом артрите

GO-REVEAL [28] — многоцентровое проспективное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 405 пациентов с активным ПсА. Критериями включения являлись: наличие трех и более болезненных и припухших суставов, отрицательные значения ревматоидного фактора, псориатическое поражение кожи более 2 см в диаметре, недостаточная эффективность терапии НПВП и БПВП.

В ходе рандомизации пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (n=113) — плацебо, 2-я группа (n=146) — 50 мг ГЛМ и 3-я группа (n=146) — 100 мг ГЛМ подкожно каждые 4 нед до 20-й недели. На 16-й неделе пациенты, не достигшие 10% улучшения по показателю числа болезненных и припухших суставов, переводились в другие группы: из группы плацебо — в группу ГЛМ 50 мг, из группы 50 мг ГЛМ — в группу 100 мг. Начиная с 24-й недели все пациенты получали ГЛМ. Во всех группах больные имели сходные демографические показатели: большинство пациентов были женского пола, в возрасте 45–48 лет, со средней длительностью заболевания около 7 лет, имели 12–14 припухших и 22–24 болезненных сустава, умеренное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), полиартрикулярный характер поражения суставов, умеренную или высокую активность заболевания (DAS 28 в среднем $4,3\pm1,0$), поражение ногтевых пла-

стинок, энтезиты и псориаз кожи, затрагивающий более 3% площади поверхности тела. Треть больных имели дактилит. Около 50% больных продолжали принимать МТ. Большинство пациентов (75%) получали НПВП, и только 6% — глюкокортикоиды.

Функциональные нарушения и КЖ, связанное со здоровьем, оценивали на 14-й и 24-й неделях с использованием индекса HAQ и опросника SF-36.

По результатам исследования пациенты в группах, получавших ГЛМ, имели значительное улучшение индекса HAQ к 24-й неделе наблюдения ($\Delta\text{HAQ} = 0,33\pm0,55$ и $0,39\pm0,50$ для ГЛМ 50 и 100 мг соответственно) в сравнении с плацебо ($-0,01\pm0,49$; $p<0,001$ для обоих сравнений). Пациенты в группах ГЛМ 50 мг и ГЛМ 100 мг также имели достоверное улучшение физического здоровья по SF-36 к 14-й неделе наблюдения: $\Delta\text{PCS SF-36} = 6,53\pm8,88$ и $7,85\pm9,55$ в сравнении с плацебо ($0,63\pm7,68$; $p<0,001$). Данное улучшение сохранялось к 104-й неделе наблюдения [29] (рис. 4).

Обсуждение

Оценка пациентом своего состояния здоровья, функциональной активности и КЖ является неотъемлемой и необходимой частью обследования больного при воспалительных ревматических заболеваниях суставов и позвоночника. Только сам пациент может оценить уровень испытываемой им боли, длительность скованности, возможность выполнения определенных действий в быту и в повседневной жизни. Наряду с оценкой симптомов заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов исследования, сделанных врачом, самооценка пациентом своих функциональных возможностей в ряде случаев является даже более ценной, чем оценка активности заболевания, проведенная врачом. Несмотря на то что эти параметры не всегда полностью совпадают, индексы DAS 28 и HAQ высоко коррелируют между собой. Поэтому в последнее время во всех международных клинических исследованиях ГИБП особое внимание уделяется самооценке пациентом эффективности лечения. В исследованиях ГЛМ при РА, АС и ПсА анализ функциональной активности и КЖ паци-

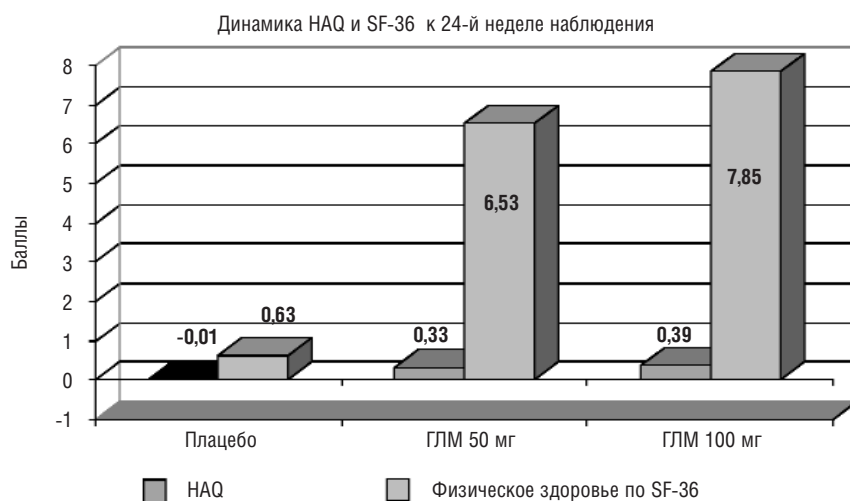


Рис. 4. Изменения функционального состояния и КЖ у больных ПсА, получающих ГЛМ

ентов проводился с использованием валидированных стандартизованных индексов HAQ и SF-36 (суммарных индексов физического и психологического здоровья), для которых разработаны критерии оценки эффективности терапии. При РА и ПсА оценивали также показатель усталости, а при АС — влияние ГЛМ на улучшение сна.

В исследованиях по РА улучшение функциональной активности и КЖ пациентов к 14-й неделе исследования, сохранение этих показателей к 24-й и 52-й неделям терапии было доказано при применении различных доз ГЛМ (100 и 50 мг). При этом комбинированная терапия ГЛМ с МТ, как и в других исследованиях применения ингибиторов ФНО α , оказывала более выраженный эффект. К 52-й неделе терапии не было выявлено различий по достижению клинически значимых изменений КЖ по суммарным значениям физического и психологического здоровья по шкалам SF-36 среди больных, которые первоначально получали ГЛМ+ МТ, и пациентов, которые первоначально получали плацебо + МТ, а в дальнейшем были переведены на ГЛМ 50 мг + МТ как на 16-й, так и на 24-й неделях терапии. Кроме того, пациенты из группы плацебо, при недостаточной эффективности МТ в терапевтических дозах переведенные на терапию ГЛМ, быстро достигали клинического и функционального улучшения, сравнимого с таковым у больных, изначально получавших терапию ГЛМ.

Препарат оказался эффективен и при переводе больных с других ингибиторов ФНО α , эффект которых был недостаточным или утраченным, на терапию ГЛМ, по-видимому, из-за большей индивидуальной чувствительности именно к этой молекуле.

Большинство больных перед началом терапии ГЛМ имели хроническую усталость и расстройства сна. Более половины из них оценивали усталость как один из тяжелых и плохо переносимых симптомов, существенно ухуд-

шающих КЖ. При применении ГЛМ показано его положительное влияние на уменьшение усталости и улучшение сна у больных с воспалительными ревматическими заболеваниями суставов и позвоночника, которые достоверно коррелировали с улучшением физических функций. Таким образом, оценка усталости может быть одним из эффективных параметров для определения эффективности терапии других новых лекарственных препаратов.

Таким образом, результаты пяти рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований доказывают эффективность подкожного введения ГЛМ каждые 4 нед, включая пациентов с РА, у которых наблюдалась недостаточная эффективность МТ или дру-

гого ФНО α , а также при активном АС и ПсА.

Подкожное введение ГЛМ каждые 4 нед тормозило рентгенологическое прогрессирование у пациентов с РА и ПсА. Клинически значимое улучшение было получено в отношении КЖ, связанного со здоровьем, функционального статуса, усталости и боли. Профиль безопасности ГЛМ в целом не отличался от такового у других ингибиторов ФНО α .

Существует общее мнение, что ингибиторы ФНО α должны быть первыми ГИБП, усиливающими действие синтетических БПВП. Если один из ингибиторов ФНО α является недостаточно эффективным, то пациента переводят на терапию либо другим препаратом из данной группы, либо ГИБП с другим механизмом действия. По-прежнему остается открытым вопрос о том, какой препарат использовать первым или, при его неэффективности, какой из препаратов использовать дальше. В связи с этим несомненным преимуществом ГЛМ является удобство его введения (пациент может ввести препарат самостоятельно, не прибегая к помощи медицинского персонала, что значительно улучшает его отношение к болезни и социальную активность). Более редкая кратность инъекций по сравнению с другими препаратами данной группы позволяет уменьшить вероятность возникновения локальных реакций в месте его введения.

По сравнению с прошлым десятилетием, в настоящее время врачи и пациенты имеют более широкий выбор эффективных препаратов для лечения РА, ПсА и АС. Сам по себе вопрос о том, какой препарат выбрать первым, вторым или третьим, безусловно, является прогрессом и большим шагом вперед по сравнению с отсутствием такого выбора несколько лет назад, а также предметом для дальнейших исследований по изучению индивидуальной чувствительности пациентов к ГИБП и выявлению предикторов их эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Науч-практич ревматол 2012;3:10–2.
2. Smolen J.S., Sokka T., Pincus T., Breedveld F.C. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. Clin Exp Rheumatol 2003;21:209–21.
3. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. Lancet 1999;353:259–66.
4. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PRIMIER study: a multicentre, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not previous methotrexate treatment. Arthr Rheum 2006;54:26–37.
5. Van Riel P.L., van Gestel A.M., van de Putte L.B. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. Br J Rheumatol 1996;35(Suppl.2):4–7.
6. Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J Rheumatol 1982;9:789–93.
7. Van der Heijde D.M., van Riel P.L., Nuvér-Zwart I.H. et al. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1989;1:1036–8.
8. Mease P.J. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. Sem Arthr Rheum 2009;38:320–35.
9. Kavanaugh A., Antoni C., Krueger G.G. et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:471–7.
10. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. J Rheumatol 2006;33:712–21.
11. Mease P.J., Ory P., Sharp J.T. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Ann Rheum Dis 2009;68:702–9.
12. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B.N. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthr Res Ther 2009;11:R127.
13. Braun J., Deodhar A., Dijkman B. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. Arthr Rheum 2008;59:1270–8.
14. Hyrich K., Lunt M., Watson K. et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthr Rheum 2007;56:13–20.
15. Van Vollenhoven R.F., Harju A., Brannemark S., Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense. Ann Rheum Dis 2003;62:1195–8.
16. Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. Am J Manag Care 2008;14:234–54.
17. Gladman D.D., Mease P.J., Cifaldi M.A. et al. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Ann Rheum Dis 2007;66:163–8.
18. Emery P., Fleischmann R., van der Heijde D. et al. Golimumab and radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of GO-BEFORE and GO-FORWARD Studies. Arthr Rheum 2009;60[abstr 640].
19. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009;68:789–96.
20. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009;374:210–21.
21. Genovese M.C., Han C., Keystone E.C. et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. J Rheumatol 2012;39(6), 1185–91.
22. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthr Rheum 1980;23(2):137.
23. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston, 1993; 143 p.
24. Cella D., Chang C.H., Peterman A., Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer 2002;94:528–38.
25. Inman R.D., Davis J.C., van der Heijde D. Jr. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthr Rheum 2008;58(11):3402–12.
26. Deodhar A., Braun J., Inman R.D. et al. Golimumab reduced sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. Arthr Care Res 2010;62(9):1266–71.
27. Jenkins C.D., Stanton B.A., Niemcryk S.J., Rose R.M. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. J Clin Epidemiol 1988;41:313–21.
28. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthr Rheum 2009;60(4):976–86.
29. Kavanaugh A., van der Heijde D., McInnes I., et al. Golimumab, a human TNF-alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Clinical efficacy, radiographic, and safety findings through 1 year of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL® study. Arthr Rheum 2012;29(Epub. ahead of print).

*Приложение издано при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс»
и компании medac GmbH*