

О.Б. ЯременкоНациональный
медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Киев**Ключевые слова:**ревматоидный артрит,
иммунобиологическая
терапия, ингибиторы
фактора некроза опухоли- α ,
адалимумаб, инфликсимаб,
этанерцепт.**ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА
НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α
В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ В ШИРОКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Резюме. Приведен краткий обзор результатов применения ингибиторов фактора некроза опухоли- α в лечении ревматоидного артрита по данным рандомизированных клинических исследований, изложены современные сведения о показаниях и противопоказаниях к их применению. Рассмотрены теоретические предпосылки возможных различий в эффективности и переносимости адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта. На основании результатов крупных исследований в реальной клинической практике продемонстрированы преимущества адалимумаба перед инфликсимабом по выраженности лечебного действия и стойкости его сохранения, улучшению качества жизни больных, показана высокая эффективность адалимумаба у лиц с неэффективностью или непереносимостью инфликсимаба и этанерцепта.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, которым во всем мире страдают более 21 млн человек. У большинства пациентов заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение, что приводит к быстрому разрушению суставов, утрате трудоспособности и уменьшению продолжительности жизни. В конце XX в. в лечении РА был достигнут существенный прогресс, главным образом благодаря трем факторам: появлению нового высокоэффективного базисного препарата — лефлуномида, внедрению стратегии раннего агрессивного лечения и применению комбинированной базисной терапии. Тем не менее, в целом результаты лечения РА до недавнего времени не внушали оптимизма. Большим достижением последнего десятилетия стало создание и внедрение в практику лечения РА так называемых биологических агентов — медицинских препаратов, получаемых методами генной инженерии, мишенями для которых являются ключевые провоспалительные цитокины, их рецепторы и иммунокомпетентные клетки. Важными достоинствами иммунобиологических агентов являются их безопасность при введении человеку, высокая специфичность, обеспечивающая селективность влияния на конкретные звенья иммунопатогенеза при минимальном воздействии на нормальные механизмы функционирования иммунной системы. Последнее чрезвычайно важно с точки зрения значительного снижения риска генерализованной иммуносупрессии, типичной для цитотоксических базисных препаратов и глюкокортикоидов.

В настоящее время в мире наиболее широко применяют препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)- α : инфликсимаб —

химерные моноклональные антитела к ФНО- α , состоящие из непосредственно связывающегося с ФНО- α мышинового компонента и фрагмента человеческого IgG; этанерцепт — рекомбинантные растворимые рецепторы ФНО- α ; адалимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α .

В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована способность ингибиторов ФНО- α оказывать выраженный положительный клинический эффект и замедлять рентгенологическое прогрессирование РА. К примеру, с использованием метода компьютерной томографии высокого разрешения доказана возможность заживления эрозий и регрессирования эрозивного процесса при лечении адалимумабом в течение 12 мес, при этом прогрессирование костной деструкции в целом крайне незначительно (Moller Dohn U. et al., 2009). При раннем РА в случае использования агрессивной терапии с ранним назначением ингибиторов ФНО- α можно достичь длительно сохраняющейся (до 5 лет) клинической ремиссии у 42–51% больных при лечении инфликсимабом (Klarenbeek N.B. et al., 2008) и 52–60% — при лечении адалимумабом (Breedveld F.C. et al., 2008). Даже при позднем РА частота достижения ремиссии при лечении ингибиторами ФНО- α в 2–3 раза выше, чем при применении традиционных базисных препаратов, и составляет 25–35% (Klareskog L. et al., 2004; Liang G.C. et al., 2005), а по данным 5-летнего исследования ARMADA — даже у 52% больных, получавших адалимумаб (Weinblatt M.E. et al., 2005). При этом следует иметь в виду, что иммунобиологическая терапия назначается больным с наиболее тяжелым, рефрактерным к стандартной терапии РА.

Согласно существующим рекомендациям по применению этой группы препаратов 2006 и 2008 г. (Furst D.E. et al., 2006; Furst D.E. et al., 2008), антагонисты ФНО- α рекомендуется использовать для лечения РА, сохраняющего активность, несмотря на адекватные попытки проводить терапию другими базисными препаратами, чаще всего — метотрексатом. Антагонисты ФНО- α с успехом могут применяться совместно с другими базисными препаратами, включая сульфасалазин, лефлуномид и др. Эти препараты эффективны также у больных, не получавших ранее метотрексат, однако комбинация антагонистов ФНО- α и метотрексата позволяет получить лучшие клинические и рентгенологические результаты. Достаточно убедительно это продемонстрировано в исследовании PREMIER, согласно результатам которого при монотерапии адалимумабом (Хумира «Abbott Lab.») и метотрексатом клиническая ремиссия достигалась с одинаковой частотой, в то время как при сочетанном применении этих препаратов ремиссию наблюдали в 2 раза чаще (Breedveld F.C. et al., 2006). Еще более впечатляющими были различия относительно динамики рентгенологических изменений: после 2-летней терапии прирост рентгенологического счета по Шарпу при сочетанном применении адалимумаба и метотрексата был почти в 3 раза меньшим по сравнению с лечением только адалимумабом и в 5,5 раза меньшим в сравнении с монотерапией метотрексатом. При этом различия между группами становились достоверными очень рано — уже через 6 мес.

Наилучшие результаты могут быть достигнуты при применении ингибиторов ФНО- α в ранние сроки заболевания. Наиболее подходящими кандидатами для раннего назначения этой группы препаратов являются больные с быстро прогрессирующим, агрессивным РА. К критериям идентификации больных с быстро прогрессирующим РА относятся: молодой возраст в дебюте РА, ≥ 4 опухших суставов, повышение индекса активности DAS $\geq 4,21$, выявление эрозий на рентгенограммах или методом магнитно-резонансной томографии, повышенный уровень С-реактивного белка (≥ 6 мг/л), повышенная СОЭ (≥ 28 мм/ч). Применение адалимумаба и этанерцепта разрешено в качестве монотерапии при РА, в то же время инфликсимаб рекомендован для использования только в сочетании с метотрексатом. Хотя прямые сравнительные исследования между ингибиторами ФНО- α не проводились, базируясь на обзорах результатов рандомизированных контролируемых исследований, специалисты считают, что эффективность адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба в лечении больных РА примерно одинакова: 60–70% пациентов, не отвечавших на лечение метотрексатом, достигают ответа по критерию ACR20 при лечении антагонистами ФНО- α (Hochberg M.C. et al., 2003).

Основными противопоказаниями к использованию всех биологических агентов, в том числе ингибиторов ФНО- α , являются острые серьезные бактериальные, вирусные, активные грибковые инфекции, незаживающие инфицированные язвы кожи,

латентный или активный туберкулез, острый гепатит В или С. Дополнительные противопоказания для ингибиторов ФНО- α — леченное в течение последних 5 лет лимфопролиферативное заболевание, умеренная или тяжелая сердечная недостаточность, рассеянный склероз или другие демиелинизирующие заболевания (Saag K.G. et al., 2008).

Благодаря использованию ингибиторов ФНО- α стало возможным получить дополнительный положительный эффект в отношении торможения развития эрозирования и деструкции суставов, более радикально влияя на прогноз заболевания, вплоть до длительной ремиссии, в том числе безлекарственной. Без преувеличения можно сказать, что биологические агенты значительно приблизили нас к окончательной цели фармакотерапии — излечению или, по крайней мере, к достижению длительной ремиссии при РА, включая рентгенологическую и иммунологическую ремиссию. Иммунобиологические агенты по существу изменили структуру современной «терапевтической пирамиды», разместившись на ее вершине. Примечательно, что если до недавнего времени золотым стандартом лечения РА считался метотрексат, то в 2005 г. таковым стали называть сочетание антагониста ФНО- α с метотрексатом (Kavanaugh A. et al., 2005).

Следует отметить, что все существующие рекомендации по применению ингибиторов ФНО- α при РА базируются на данных рандомизированных клинических исследований. Между тем известно, что полученные в контролируемых исследованиях результаты имеют ряд ограничений, не позволяющих безоговорочно экстраполировать их на реальную клиническую практику. В рандомизированных клинических исследованиях критерии исключения значительно суживают круг пациентов, нуждающихся в лечении. В первую очередь, это касается возраста, сопутствующей патологии, наличие которой может существенно влиять на частоту развития и спектр побочных явлений. Так, по данным национального регистра Великобритании, среди почти 8 тыс. больных, получавших иммунобиологические препараты, хотя бы 1 сопутствующее заболевание регистрировалось у 58%, 2 и более — у 25% (Hyrich K. et al., 2006). Для большинства контролируемых исследований характерны короткий по отношению к длительности хронической болезни период наблюдения, жесткий режим доз и ограничения по сопутствующей терапии, ограниченный численный состав групп, что не может способствовать выявлению редких побочных явлений. Данные клинических испытаний игнорируют индивидуальные колебания ответа на лечение, дизайн исследования может существенно влиять на результат, особенно при включении контрольной группы, повышая или снижая эффект плацебо. Даже при статистически достоверном различии результата по сравнению с плацебо это не всегда может быть клинически значимо.

Поэтому анализ результатов применения новых методов лечения в широкой клинической прак-

тике, несмотря на ряд методических недостатков, дает ценную практическую информацию, которая в значительной мере дополняет и уточняет рекомендации, базирующиеся на данных контролируемых исследований. Применительно к ингибиторам ФНО- α , помимо вышеуказанного, представляет интерес сравнение лечебного действия и переносимости трех представителей этого класса препаратов, поскольку прямые сравнительные исследования подобного рода не проводились.

Теоретической предпосылкой для такого интереса являются различия в генно-инженерной технологии производства и механизмах действия препаратов — антагонистов ФНО- α . Так, адалимумаб обладает некоторыми особенностями, позволяющими рассчитывать на лучшую переносимость и большую эффективность по сравнению с другими ингибиторами ФНО- α . В отличие от инфликсимаба — химерного антитела к ФНО- α , на 25% состоящего из мышинового белка, адалимумаб является полностью человеческим белком и по своей структуре соответствует человеческому IgG1. Поэтому он обладает низкой иммуногенностью, на него редко вырабатываются антитела. В то же время при применении инфликсимаба образование антихимерных (к мышинному белку) антител у ряда больных приводит к уменьшению выраженности лечебного действия и необходимости повышения дозы препарата, возникновению серьезных инфузионных реакций (Finkh A. et al., 2006). Вследствие низкой иммуногенности адалимумаба для него характерны низкая частота постинъекционных реакций, длительное сохранение эффективности и отсутствие необходимости повышения дозы. Так, при применении адалимумаба у больных с ранним агрессивным РА выраженный лечебный эффект и хорошая переносимость сохраняются в течение 5 лет (Breedveld F.C. et al., 2008), у больных РА, рефрактерных к традиционным базисным препаратам — более 4 лет (Burmester G. et al., 2003). Согласно результатам исследования DART (Moots R. et al., 2008), в течение 12-месячного наблюдения при лечении инфликсимабом для поддержания клинического ответа потребность в повышении дозы возникала у 29% больных, в то время как при использовании адалимумаба — почти в 4 раза реже (у 8%).

Еще одним отражением низкого риска выработки антител против адалимумаба является то, что препарат, в отличие от инфликсимаба, разрешен для применения в качестве монотерапии, то есть без обязательного комбинирования с метотрексатом или другим традиционным базисным препаратом. Как известно, одной из целей сочетанного применения инфликсимаба и метотрексата является снижение риска выработки антихимерных антител. Однако даже при соблюдении этих рекомендаций антитела к инфликсимабу выявляют у 11% пациентов (Lipsky P. et al., 2000), при использовании нового радиоиммунологического метода их выявляют в течение 1-го года лечения у 43% больных РА (Wolbink G.J. et al., 2006). В то же время при комби-

нированном применении адалимумаба с метотрексатом соответствующие антитела выявляют лишь у 1% больных (Anderson P.J., 2005).

В отличие от этанерцепта, связывающего только циркулирующий ФНО- α , адалимумаб блокирует не только свободный, но и связанный с клеточными рецепторами ФНО- α , приводя к лизису клеток, экспрессирующих данный цитокин на своей поверхности. Это может объяснять клинические ситуации, когда адалимумаб оказывается эффективным у больных, не ответивших удовлетворительно на этанерцепт.

В контексте рассматриваемого вопроса представляет интерес исследование ReAct, в котором оценивалась эффективность и безопасность адалимумаба в реальной клинической практике (в 448 клиниках Европы и Австралии) у 899 больных РА, которые прервали по какой-либо причине лечение другими антагонистами ФНО- α , и 5711 больного с неэффективными другими базисными препаратами, но при этом биологические агенты не применялись (Bombardieri S. et al., 2007). Среди лиц, получавших ранее инфликсимаб, у 22% причинами прекращения его приема было первичное отсутствие положительного ответа на лечение, у 51% — вторичная утрата эффективности, у 27% — непереносимость; при лечении этанерцептом — соответственно 42; 32 и 26%. Все больные в ходе исследования получали адалимумаб подкожно по 40 мг каждые 2 нед.

Через 12 нед было зарегистрировано значительное улучшение по всем параметрам и индексам активности РА во всех группах больных. Так, критерия ACR20 достигли 70% пациентов, не получавших ранее иммунобиологические препараты, и в среднем 60% — с неэффективностью/непереносимостью инфликсимаба или этанерцепта без существенных различий между этими подгруппами (рис. 1).

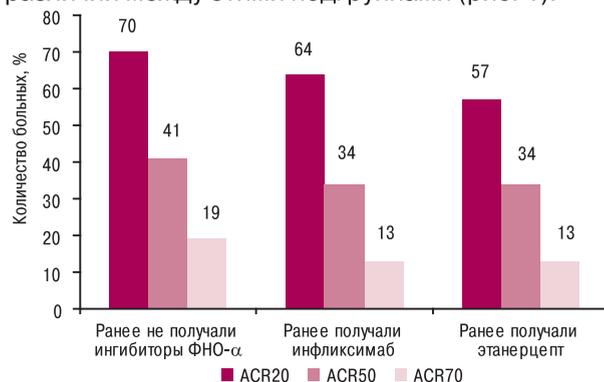


Рис. 1. Эффективность адалимумаба по критериям ACR у больных РА с неудовлетворительным клиническим ответом на традиционные базисные препараты и неэффективностью/непереносимостью инфликсимаба или этанерцепта

Не было достоверных различий и в частоте достижения критериев ACR50, ACR70, динамике индексов активности болезни DAS28 и качестве жизни HAQ (рис. 2). Умеренный ответ по критериям EULAR регистрировали у 84% больных, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α , и в среднем у 76% — получавших ранее инфликсимаб или этанерцепт, хо-

роший ответ по критериям EULAR — у 35 и 23% соответственно. При этом не было существенной разницы в ответе на лечение адалимумабом в зависимости от причины отмены инфликсимаба или этанерцепта — первичная неэффективность, утрата эффекта в последующем или непереносимость. Отметим, что даже в подгруппе больных, не ответивших на оба ингибитора ФНО-α (и инфликсимаб, и этанерцепт), при лечении адалимумабом 33% пациентов достигли ответа ACR20 и больше половины — умеренного ответа по критериям EULAR. В целом клинической ремиссии (DAS28 <2,6) достигли на 12-й неделе 20% больных, на последнем визите к врачу (в среднем 33-я неделя) — 26%.

Полученные в этом исследовании результаты хорошо согласуются с данными двух других исследований (Wick M.C. et al., 2005; Nikas S.N. et al., 2006), в которых также показано, что адалимумаб одинаково эффективен (ответ по критерию ACR20 у 70–78% больных) и как первый, и как второй (при неэффективности инфликсимаба или этанерцепта) ингибитор ФНО-α. Это можно рассматривать как еще одно доказательство наличия существенных различий между представителями класса антагонистов ФНО-α.

Серьезные побочные эффекты в исследовании ReAct отмечали у 13% больных, не получавших ранее антагонисты ФНО-α, и у 18% пациентов, отменивших ранее инфликсимаб или этанерцепт. Как частота, так и спектр побочных действий адалимумаба не отличались от описанных в контролируемых клинических исследованиях.

Поскольку в основных рандомизированных клинических исследованиях (PREMIER, ARMADA, DE019, DE011, PROWD) адалимумаб у больных РА применяли либо в комбинации с метотрексатом, либо в режиме монотерапии, важные с практической точки зрения результаты получены в исследовании ReAct в ходе анализа эффективности адалимумаба при его комбинации с различными традиционными базисными препаратами (Mariette X. et al., 2005). Из 4241 больных, у которых адалимумаб применяли в комбинации с небиологическими базисными препаратами, метотрексат получали 1561 пациент, лефлуномид — 557, сульфасалазин — 89, азатиоприн — 85, метотрексат и лефлуномид — 123, метотрексат и сульфасалазин — 141. Достоверных различий в клинической эффективности адалимумаба у пациентов, получавших различные базисные препараты или их комбинацию, не выявлено (рис. 3).

Таким образом, результаты исследования ReAct свидетельствуют о том, что и в реальной медицинской практике у пациентов с различным течением РА и сопутствующими заболеваниями адалимумаб демонстрирует такую же высокую эффективность и безопасность, как и в контролируемых клинических исследованиях. Частота достижения хорошего клинического ответа и его выживаемость практически одинаковы как при комбинации адалимумаба с различными базисными препаратами, так и у больных с неэффективно-

стью или непереносимостью других ингибиторов ФНО-α — инфликсимаба или этанерцепта.

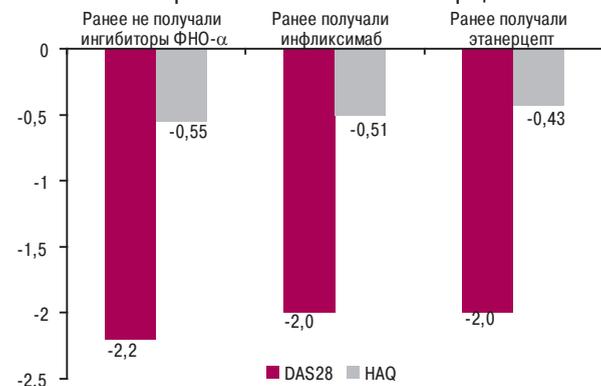


Рис. 2. Динамика индексов DAS28 и HAQ через 12 нед лечения адалимумабом у больных РА с неудовлетворительным клиническим ответом на традиционные базисные препараты и неэффективностью/непереносимостью инфликсимаба или этанерцепта; $p < 0,001$ с исходными данными для всех групп больных

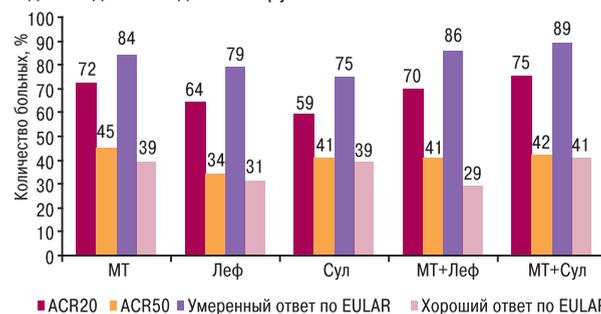


Рис. 3. Эффективность адалимумаба по критериям ACR и EULAR у больных РА в зависимости от сопутствующего базисного препарата или их комбинации. MT – метотрексат, Леф – лефлуномид, Сул – сульфасалазин

Оценке эффективности ингибиторов ФНО-α в реальной медицинской практике посвящено еще одно исследование, базирующееся на данных голландского регистра мониторинга больных РА (DREAM), которым эти препараты назначали впервые (Kievit W. et al., 2008). Одной из главных задач этой работы было сравнение лечебного действия адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба. В исследование были включены 916 пациентов из 11 ревматологических центров Нидерландов, анализу подвергнуты данные 707 больных, которые получали блокаторы ФНО-α хотя бы 1 год. Согласно существующим в Нидерландах рекомендациям блокаторы ФНО-α назначались больным, имевшим среднюю или высокую активность РА по шкале DAS (DAS28 $\geq 3,2$) и у которых отмечалась неэффективность по меньшей мере двух базисных препаратов, включая метотрексат в дозе 25 мг/нед. Препараты назначали по усмотрению врача, в итоге адалимумаб был назначен 267 больным, этанерцепт — 289 и инфликсимаб — 151 пациенту. Группы были сопоставимы по всем параметрам, за исключением более высокого процента больных, позитивных по ревматоидному фактору, в группе адалимумаба. Однако проведенный анализ показал, что

ответ на лечение не ассоциировался с наличием ревматоидного фактора.

В процессе 12-месячного наблюдения прием инфликсимаба прекратили 31% участников исследования, что достоверно чаще по сравнению с адалимумабом (22%) и этанерцептом (21%). По причинам прекращения терапии — побочные действия, низкая эффективность или неспецифические мотивы — различий между тремя группами больных не было. Потребность в повышении дозы адалимумаба и этанерцепта возникла соответственно у 7,1% и 4,8% больных, в то время как доза инфликсимаба была повышена почти у каждого третьего — у 31,1% участника исследования. Вторичными критериями эффективности биологических агентов является возможность снижения дозы или отмены базисных препаратов и глюкокортикоидов. Согласно данным регистра DREAM, на фоне лечения адалимумабом снизить дозу базисных препаратов удалось у 29% больных ($p < 0,04$ по сравнению с инфликсимабом), на фоне лечения этанерцептом — у 23%, инфликсимабом — у 17%. Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении снижения дозы принимаемого внутрь преднизолона: для адалимумаба — у 17% больных, этанерцепта — у 16%, инфликсимаба — у 9%. Различий между группами по количеству пациентов, которые прекратили прием базисных препаратов и глюкокортикоидов (19–27%) или нуждались в повышении их дозы (4–7%), не было.

Основные результаты оценки клинической эффективности различных ингибиторов ФНО- α приведены на рис. 4–6. У больных, получавших адалимумаб и этанерцепт, на всех этапах наблюдения снижение индекса активности заболевания DAS28 было достоверно более выражено, чем при применении инфликсимаба. При этом лучшие показатели в первые полгода отмечали у пациентов, получавших адалимумаб. С использованием линейной смешанной модели также показано, что динамика DAS28 в течение 12 мес была достоверно лучшей при лечении адалимумабом по сравнению с этанерцептом. Сходные результаты получены в отношении количества больных, которые достигли умеренного и хорошего ответа по критериям EULAR: при лечении адалимумабом и этанерцептом их было достоверно (на 17–21%) больше, чем при лечении инфликсимабом. При оценке функционального состояния больных наиболее выраженная динамика индекса HAQ-DI, отражающего степень затруднения повседневной активности, наблюдалась у пациентов, получавших адалимумаб. На всех этапах наблюдения его снижение было достоверно большим по сравнению с пациентами, получавшими инфликсимаб, в то время как для этанерцепта достоверная разница отмечалась только на 3-м месяце терапии. Отметим, что стоимость лечения инфликсимабом оказалась достоверно выше, чем стоимость лечения

адалимумабом или этанерцептом (вместе с сопутствующей терапией).

В целом полученные в регистре DREAM данные об эффективности ингибиторов ФНО- α оказались несколько ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях за счет того, что в клинической практике ингибиторы ФНО- α чаще назначали пациентам с более низкой активностью заболевания. У тех же больных, которые соответствовали критериям отбора в контролируемые исследования (34–79% пациентов, включенных в регистр), результаты лечения оказались примерно такими же (Kievit W. et al., 2007).

Таким образом, в обычной клинической практике ингибиторы ФНО- α подтверждают свою высокую эффективность, сравнимую с продемонстрированной в рандомизированных клинических исследованиях. При этом выявляют некоторые особенности действия различных представителей этого класса препаратов, очевидно, связанные с уникальностью генно-инженерной технологии их производства. Так, открытое исследование DREAM продемонстрировало ряд преимуществ адалимумаба и этанерцепта перед инфликсимабом (меньшее число случаев обостренного прекращения лечения, увеличения стартовой дозы препарата, более выраженное снижение активности заболевания и улучшение качества жизни), а также кумулятивно более выраженное клиническое улучшение (по динамике DAS28) при лечении адалимумабом по сравнению с этанерцептом. В целом же эффективность адалимумаба и этанерцепта оказалась сходной. В другом открытом исследовании (ReAct) с участием большого контингента больных показано, что адалимумаб высокоэффективен при непереносимости или отсутствии удовлетворительного ответа на этанерцепт и инфликсимаб, может с одинаковым успехом применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с любым из распространенных базисных препаратов.

Безусловно, приведенные данные далеко не исчерпывают важную для практического врача и большого проблему сравнительной характеристики различных представителей ингибиторов ФНО- α , их взаимозаменяемости, преимуществ и недостатков каждого препарата. Для получения более полной информации, которая позволит построить четкий алгоритм проведения иммунобиологической терапии при РА, необходимы дальнейшие контролируемые исследования, анализ экономической целесообразности применения, эффективности и безопасности препаратов в широкой медицинской практике у больных с разными вариантами течения заболевания и сопутствующей патологией, в разных социально-экономических условиях, в том числе и в нашей стране.

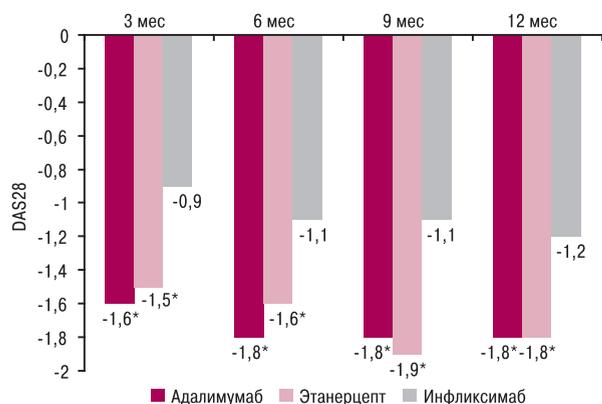


Рис. 4. Динамика DAS28 в течение 12 мес лечения адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом; * $p < 0,05$ по сравнению с инфликсимабом

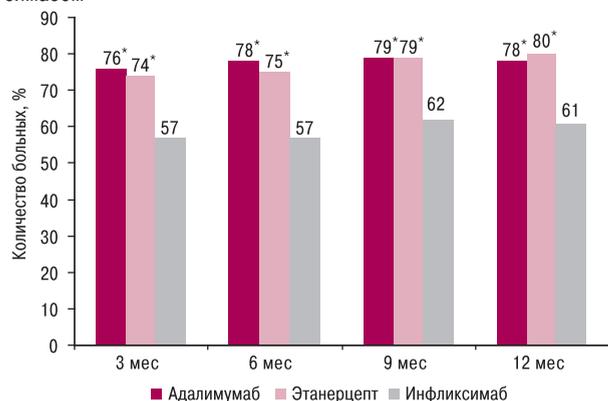


Рис. 5. Количество больных, достигших умеренного и хорошего ответа по критериям EULAR при лечении больных РА адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом; * $p < 0,05$ по сравнению с инфликсимабом

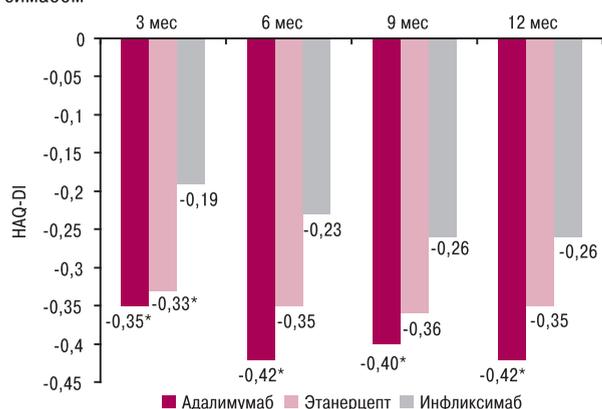


Рис. 6. Динамика HAQ-DI в течение 12 мес лечения адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом; * $p < 0,05$ по сравнению с инфликсимабом

ЛИТЕРАТУРА

Anderson P.J. (2005) Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their immunogenicity profiles. *Semin. Arthritis Rheum.*, 34(Suppl. 1): 19–22.

Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. (2007) Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology*, 46: 1191–1199.

Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. (2006) 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. *Arthritis Rheum.*, 54: 26–37.

Breedveld F.C. et al. (2008) Initial combination therapy with adalimumab and methotrexate sustains clinical remission and response for early RA patients treated through year 5. Presented at ACR Annual Scientific Meeting, October 2008. Abstr. P996.

Burmester G., Van de Putte L., Rau R. et al. (2003) Sustained efficacy of adalimumab monotherapy for more than four years in DMARD-refractory RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(Suppl. 1): 192.

Finkh A., Simard J.F., Gabay C. et al. (2006) Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 746–752.

Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. (2006) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(Suppl. III): ii2–ii25.

Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. (2008) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann. Rheum. Dis.*, 67(Suppl. III): ii2–ii25.

Hochberg M.C., Tracy J.K., Hawkins-Holt M., Flores R.H. (2003) Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62(Suppl. 2): 13–16.

Hyrich K., Symmons D., Watson K. et al. (2006) Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 895–898.

Kavanaugh A., Tutuncu Z., Sanchez T. (2005) The TNF inhibitors in clinical use. *J. Musculoscel. Med.*, 10(Suppl.1): 29–34.

Kievit W., Adang E.M., Fransen J. et al. (2008) The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 1229–1234.

Kievit W., Fransen J., Oerlemans A.J.M. et al. (2007) The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomized controlled trials and clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1473–1478.

Klarenbeek N.B., Güler-Yüksel M., van der Kooij S.M. et al. (2008) Clinical outcomes of four different treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: 5-years results of the BeSt-study. *Ann. Rheum. Dis.*, 67(Suppl. II): 187.

Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J. et al. (2004) Therapeutic effect of combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet*, 363: 675–681.

Liang G.C., Cordero M., Dyar A. et al. (2005) Current tumor necrosis factor α inhibitor use is associated with a higher probability of remission in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 1662–1665.

Lipsky P., Heijde van der D., Clair E. et al. (2000) Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.*, 343: 1594–1602.

Mariette X., Bijlsma J.W.J., Herold M. et al. (2005) Adalimumab (Humira) is as effective when used with other concomitant DMARDs as when used with methotrexate in treating rheumatoid arthritis in widespread clinical practice: the ReAct study. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(Suppl. 3): 424.

Moller Dohn U., Boonen A., Hetland M.L. et al. (2009) Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1585–1590.

Moots R., Kekow J., Cerinic M. et al. (2008) Dose escalation-accounts for differences in cost of care in 739 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with anti-TNF agents (ATAS): results from the DART study. *Ann. Rheum. Dis.*, 67(Suppl. II): 330.

Nikas S.N., Voulgari P.V., Alamanos Y. et al. (2006) Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 257–260.

Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. (2008) American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 59: 762–784.

Weinblatt M.E. et al. (2005) Long-term efficacy, remission, and safety of adalimumab (Humira) plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.*, 52(Suppl. 9): Abstr. 1497.

Wick M.C., Emestam S., Lindbland S. et al. (2005) Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand. J. Rheumatol.*, 34: 353–358.

Wolbink G.J., Vis M., Lems W. (2006) Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 711–715.

ІНГІБИТОРИ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- α В ЛІКУВАННІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ: РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ У ШИРОКІЙ МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

О.Б. Яременко

Резюме. Наведено короткий огляд результатів застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини- α в лікуванні ревматоїдного артриту за даними рандомізованих клінічних досліджень, викладено сучасні дані щодо показань і протипоказань для їх застосування. Розглянуто теоретичні передумови можливих відмінностей щодо ефективності й переносимості адалімумабу, інфліксимабу та етанерцепту. На базі результатів великих досліджень у реальній клінічній практиці продемонстровано переваги адалімумабу перед інфліксимабом щодо вираженості лікувальної дії та стійкості її збереження, покращення якості життя хворих, показана висока ефективність адалімумабу у осіб із неефективністю чи непереносимістю інфліксимабу та етанерцепту.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, імунобіологічна терапія, інгібітори фактора

некрозу пухлини- α , адалімумаб, інфліксимаб, етанерцепт.

TUMOR NECROSIS FACTOR- α INHIBITORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT: THE RESULTS OF ADMINISTRATION IN REAL CLINICAL PRACTICE

O.B. Yaremenko

Summary. It is presented the brief review of the treatment results with tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with rheumatoid arthritis (RA) according to the data of the randomized clinical trials, it is also expounded the current information about indications and contraindication of these drugs. The theoretical basis of the possible difference in the efficacy and tolerance of adalimumab, infliximab and etanercept has been reviewed. Based on the results of the large trials it has been shown the benefits of adalimumab compare to infliximab in achieving the clinical response and its sustaining, improving the quality of life of RA patients, it has been also demonstrated a high effectiveness of adalimumab in patients who have had an inadequate response to infliximab and etanercept or in case of their intolerance in the real clinical practice.

Key words: rheumatoid arthritis, immunobiological therapy, tumor necrosis factor- α inhibitors, adalimumab, infliximab, etanercept. □

Адрес для переписки:

Яременко Олег Борисович
01601, Киев, бульв. Тараса Шевченка, 13
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца,
кафедра внутренней медицины № 2

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Расширение показаний к применению препарата Прайтор®

По материалам www.bayerhealthcare.com;
www.scripnews.com

Компания «Bayer Schering Pharma», подразделение «Bayer HealthCare» (входящего в немецкий концерн «Bayer AG»), объявила о получении положительного заключения Комитета по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) относительно расширения показаний к применению препарата Прайтор® (телмисартан). Новые показания направлены на снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеротромботическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, инсульт или заболевания периферических артерий в анамнезе) или осложненным сахарным диабетом II типа с подтвержденными признаками органного поражения. Телмисартан, сообщает «Bayer Schering Pharma», является единственным блокатором рецепторов ангиотензина II с доказанным

кардиоваскулярным протекторным действием, которое было продемонстрировано в большой группе пациентов с сердечно-сосудистыми рисками.

Консультативное заключение CHMP основывается на результатах клинического исследования ONTARGET® (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), в которое были вовлечены 25 620 пациентов. Согласно результатам исследования приверженность пациентов проводимой терапии была значительно выше при применении телмисартана даже в группе участников с хорошей переносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Таким образом, телмисартан рекомендуется как антигипертензивный препарат для предупреждения и снижения частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеротромботическими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, инсульт или болезнь периферических артерий в анамнезе, а также у пациентов с осложненным сахарным диабетом II типа, сопровождающимся поражением органов-мишеней.