

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ (АДАЛИМУМАБА) ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции достигает 1,0%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [1]. В отсутствие эффективной терапии продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин [2–4]. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) через 20 лет от начала болезни 60–90% пациентов теряют трудоспособность, а треть становятся полными инвалидами [5]. У многих пациентов с РА жизненный прогноз столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете II типа, трехсосудистом поражении коронарных артерий и инсульте [6].

Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику группы препаратов, которые объединяют общим термином — биологические агенты (biologics) [7–10]. В отличие от традиционных БПВП и глюкокортикоидов, для которых характерны неспецифические противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, биологические агенты оказывают более селективное действие на гуморальные и клеточные компоненты воспалительного каскада, лежащего в основе иммунопатогенеза РА.

Среди чрезвычайно широкого спектра провоспалительных медиаторов, принимающих участие в развитии РА, особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО)- α [7–10], который рассматривается как основная мишень для терапии некоторых воспалительных заболеваний человека. Это послужило основанием для разработки препаратов, блокирующих биологическую активность именно ФНО- α . Предполагаемые механизмы, которые служат патогенетическим обоснованием применения ингибиторов ФНО- α при РА, суммированы ниже [10, 11]:

– Подавление синтеза других провоспалительных медиаторов:

Цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ

Хемокины: ИЛ-8, RANTES

Другие: металлопротеиназы, простагландин E₂

– Подавление активации и функции лейкоцитов

Молекулы адгезии

Ангиогенез

– Подавление врожденного иммунитета

Экспрессия TLR (toll-like receptor) ^{2/4}

– Модуляция иммунокомпетентных клеток

T-лимфоциты: увеличение числа регуляторных T-клеток, повышение порога активации CD3/ТКР, восстановление баланса между синтезом цитокинов Th1/Th2 типов, индукция апоптоза.

Моноциты/макрофаги: усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса, индукция апоптоза.

Адалимумаб (Хумира, «Эббот Лэбораториз») является первым и пока единственным препаратом, представляющим собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α . Он разрешен к применению в США (FDA, декабрь 2002) и странах Западной Европы (ЕМЕА, сентябрь 2003). В начале 2007 г. ожидается регистрация адалимумаба в России. В настоящее время лечение адалимумабом получают свыше 110 000 пациентов более чем в 67 странах мира. При тяжелом или среднетяжелом РА его применяют в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом (МТ) или другими БПВП. Кроме того, адалимумаб можно применять как препарат первого ряда у пациентов с ранним быстро прогрессирующим тяжелым РА, а также псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом [12].

Результаты основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований адалимумаба у 2390 больных РА недавно были суммированы в систематизированном обзоре F. Navarro-Sarabia и соавторов (таблица) [13]. В нескольких клинических исследованиях [14, 15, 19] комбинированная терапия адалимумабом и МТ по эффективности превосходила монотерапию МТ у пациентов с длительно текущим активным РА (рис. 1). Недавно были проанализированы результаты открытой фазы исследования ARMADA [19], в котором убедительно доказано сохранение высокой эффективности комбинированной терапии адалимумабом и МТ на протяжении 4 лет. В течение указанного периода лечение продолжали более 60% из 262 пациентов. Из-за недостаточной эффективности или нежелательных явлений терапия была прекращена всего у 8 и 12% пациентов соответственно. У подавляющего большинства больных удалось достичь не только значимого клинического улучшения, но и ремиссии, снизить дозу глюкокортикоида (63%), МТ (42%) или обоих препаратов (12%) (рис. 2). Совсем недавно представлены результаты 6-летнего наблюдения пациентов (n=947), включенных в основные рандомизированные клинические исследования адали-

мумаба (ARMADA, STAR, DE005, DE037) [26]. У 66% больных достигнут удовлетворительный клинический эффект (ACR20), а у 20% — стойкая ремиссия. Высокая эффективность адалимумаба в сочетании с БПВП (включая МТ) подтверждена в открытом исследовании CanAct [23], в которое были включены 879 пациентов с активным РА. Хороший ответ по критериям EULAR имел место у 32,5% пациентов, ACR50 — у 41,2%, ACR70 — у 17,7%. У 355 больных оценивали влияние терапии на прогрессирование деструкции сустава. Динамика счета эрозий (модифицированный индекс Шарпа) составила 0,10 (SD 4,80) в группе больных, получавших адалимумаб и МТ, и 2,7 (SD 6,80) у пациентов, получавших МТ и плацебо [13]. Изменение ширины суставной щели составило соответственно 0,10 (SD 2,80) и 1,00 (SD 3,00). Таким образом, лечение адалимумабом достоверно тормозит прогрессирование деструкции суставов. Эти данные свидетельствуют о том, что адалимумаб является чрезвычайно эффективным препаратом для лечения тяжелого длительно текущего РА, резистентного к терапии стандартными БПВП, включая МТ. Поскольку в большинстве исследований ингибиторы ФНО-α применяли в комбинации с МТ при недостаточной эффективности последнего, несомненный интерес представляют исследования, в которых изучалась монотерапия адалимумабом [17, 18, 21]. По данным L. Putte и соавторов [18], монотерапия адалимумабом была эффективнее плацебо по критериям ACR и EULAR (рис. 3). Однако в исследовании PREMIER (799 пациентов с активным РА длительностью менее 3 лет, не получавших ранее МТ) комбинированная терапия адалимумабом и МТ по клинической эффективности и влиянию на прогрессирование деструкции суставов превосходила монотерапию не только МТ, но и адалимумабом (рис. 4 и 5). Сходные данные получены и другими авторами [22]. Примечательно, что анализ результатов рентгенологического исследования суставов в динамике показал, что лече-

ние адалимумабом и МТ более существенно подавляет прогрессирование деструкции суставов независимо от влияния на клинические проявления РА, причем этот эффект начинает выявляться уже через 6 мес после начала терапии и нарастает к концу 2-го года [27, 28]. Фактически у больных РА при монотерапии МТ (в отличие от комбинированной терапии адалимумабом и МТ) продолжается прогрессирование деструкции суставов, даже несмотря на развитие клинической ремиссии. Это подтверждает точку зрения о том, что ранняя активная комбинированная терапия адалимумабом (как и другими ингибиторами ФНО-α) в сочетании со стандартными БПВП, в первую очередь МТ, создает предпосылки для существенного улучшения прогноза у больных РА [29].

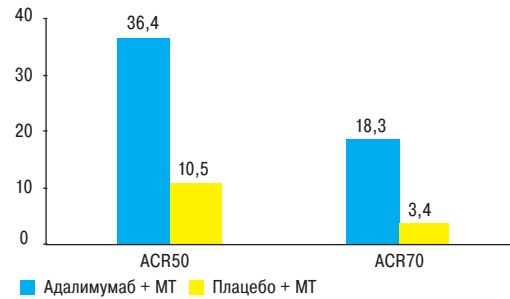


Рис. 1. Частота (%) ответа на терапию адалимумабом и МТ и монотерапию МТ [13]

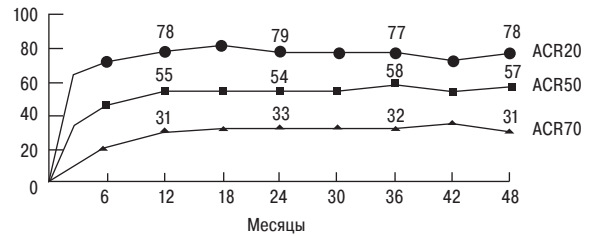


Рис. 2. Длительное сохранение ответа (%) на комбинированную терапию адалимумабом и МТ при РА

Таблица

Общая характеристика исследования адалимумаба при воспалительных ревматических заболеваниях

Исследование	n	Длительность (недели)	Терапия	Исходы	Качество исследования
Ревматоидный артрит					
Furst [14] (PKI – STAR)	623	24	Адалимумаб 40 мг 2 раза в 2 нед (+БПВП) vs плацебо (+БПВП)	Безопасность, ответ по ACR	B
Keystone [15] (PKI)	619	52	Адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед или 20 мг 1 раз в неделю + МТ vs плацебо + МТ	Ответ по ACR, рентгенологическое прогрессирование	B
Rau [16] (PKI)	36	4	Адалимумаб 1 мг/кг + МТ vs плацебо + МТ (однократно)	Ответ по ACR и EULAR	B
Van de Putte [17] (PKI)	284	12	Адалимумаб 20; 40; 80 мг 1 раз в неделю vs плацебо	Ответ по ACR и DAS28	B
Van de Putte [19] (PKI)	544	26	Адалимумаб 20; 40; 80 мг 1 раз в неделю vs плацебо	Ответ по ACR и DAS	A
Weinblatt [20] (PKI – ARMADA)	271	24	Адалимумаб 20; 40; 80 мг 1 раз в 2 нед + МТ vs плацебо + МТ	Ответ по ACR и его компоненты	A
Weinblatt [21] (открытое – ARMADA)	262	182	Адалимумаб 20; 40; 80 мг 1 раз в 2 нед + МТ (+стероиды)	Ответ по ACR и DAS	A
Breedveld [22] (PKI – PREMIER)	799	96	Адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед + МТ vs адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед vs МТ	Ответ по ACR, рентгенологическое прогрессирование	A
Heiberg [21] (многоцентровое)	183	24	Адалимумаб или адалимумаб + МТ	Ответ по DAS, HAQ, SF-36	C
Nagraoui [23] (открытое – CanAct)	879	12	Адалимумаб 40 мг 2 раза в 2 нед	Ответ по ACR и DAS	C
Анкилозирующий спондилит					
Van der Heijde [24] (PKI – ATLAS)	315	24	Адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед или плацебо	Критерии ASAS	A
Псориатический артрит					
Mease [25] (многоцентровое PKI)	315	24	Адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед или плацебо	Критерии PsARC и PASI	A

PKI – рандомизированные клинические исследования; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат.

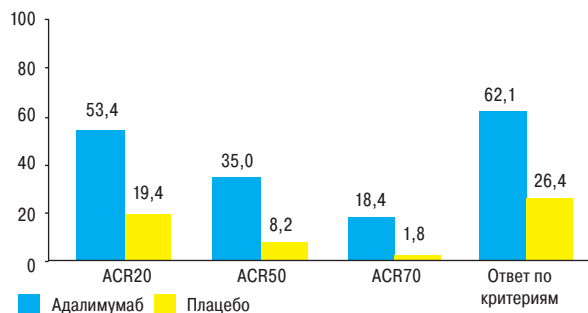


Рис. 3. Эффективность (%) монотерапии адалимумабом при РА

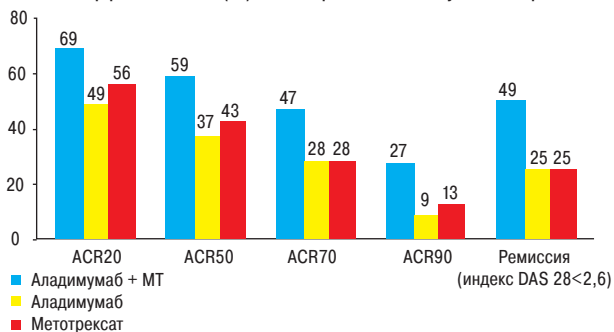


Рис. 4. Исследование PREMIER: эффективность (%) адалимумаба в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией адалимумабом или МТ (через 2 года)

По данным F, Navarro-Sarabia и соавторов [13], частота нежелательных явлений у пациентов, получавших комбинированную терапию адалимумабом и МТ, не отличалась от таковой в контрольной группе. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований и 4-летнего применения (2002–2005 гг.) адалимумаба в США (10 500 пациентов; 12 506 человеко-лет) свидетельствует о том, что лечение адалимумабом хорошо переносится и в целом безопасно для больных РА [30]. По частоте и характеру тяжелых нежелательных реакций адалимумаб был сходен с другими ингибиторами ФНО-α.

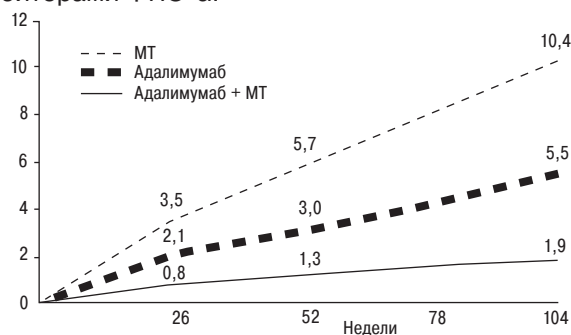


Рис. 5. Исследование PREMIER: динамика деструкции суставов (общий счет Шарпа) при лечении адалимумабом и МТ, монотерапии адалимумабом или МТ

В заключение необходимо обратить внимание на несколько важных с клинической точки зрения аспектов применения адалимумаба в ревматологии. Речь идет не только об удобной форме введения препарата (один раз в 2 нед подкожно), но и потенциальной возможности достичь клинического эффекта у пациентов, которые не отвечают на лечение другими ингибиторами ФНО-α [31]. По данным A. Bennett и соавторов [32], у 26 из 70 пациен-

тов лечение ингибиторами ФНО-α оказалось неэффективным. У 65% из них наблюдался достоверный клинический ответ на лечение адалимумабом, в том числе у 77% из 13 пациентов, не ответивших на инфликсимаб. Интересные данные получены S. Nikas и соавторами [33], которые сравнили клиническую эффективность адалимумаба у 24 пациентов с РА, не ответивших на инфликсимаб, и 25 больных, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α. В сравниваемых группах частота клинического ответа по ACR20 была одинаковой и составила 75 и 76% соответственно. Сходные данные об эффективности адалимумаба у пациентов, не отвечающих на инфликсимаб, были получены ранее при болезни Крона [34–36].

Таким образом, успешный международный опыт клинического применения и обширная доказательная база адалимумаба демонстрируют его хороший профиль переносимости и высокую клиническую эффективность, позволяющую существенно улучшить прогноз пациентов с РА. Потенциальная возможность применения адалимумаба в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным ответом на БПВП, удобство применения свидетельствует о несомненных перспективах использования адалимумаба для лечения как РА, так и других воспалительных ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Gabriel S. (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 27: 269–281.
- Pincus T., Callahan L., Sale W. et al. (1984) Severe functional decline, work disability and increased mortality in 75 rheumatoid arthritis patients studied over 9 years. *Arthritis Rheum.*, 27: 864–872.
- Pincus T., Brooks R., Callahan L. (1994) Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann. Intern. Med.*, 120: 26–34.
- Pincus T., Callahan L. (1993) What is the natural history of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1: 123.
- Scott D., Symmons D., Coulton B., Popert A. (1987) Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*, 1: 1108–1111.
- Pincus T. (1995) The underestimated long-term medical and economic consequences of RA. *Drugs*, 50(suppl. II): 1–14.
- Насонов Е.Л. (2004) Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. *РМЖ*, 20: 1123–1127.
- Насонов Е.Л. (2001) Фактор некроза опухоли-α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клин. фармакол. тер.*, 1: 64–70.
- Maini Rio, Taylor P. (2000) Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Med.*, 51: 207–229.
- Scott D., Kingsley G. (2006) Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 355: 704–712.
- Kavanaugh A. (2005) Macromolecule tumor necrosis factor inhibitor: are more better? *J. Rheumatol.*, 32: 2285–2237.
- Kavanaugh A., Tutuncu Z., Catalan-Sanchez T. (2006) Update on anti-tumor necrosis factor therapy in the spondyloarthropathy including psoriatic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18: 347–353.
- Navarro-Sarabia F., Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., Villanueva I. (2006) Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 33: 1075–1081.
- Furst D., Schiff M., Fleischmann R. et al. (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the

treatment of rheumatoid arthritis. Results of the Safety Trial of Adahmumab in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 30: 2563–2571.

15. **Keystone E., Kavanaugh A., Sharp J. et al.** (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adahmumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52 weeks trial. *Arthritis Rheum.*, 50: 1400–1411.

16. **Rau R., van Riel P., van de Putte L. et al.** (2004) Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adahmumab in combination with methotrexate. *Scand. J. Rheumatol.*, 33: 145–153.

17. **van de Putte L., Rau R., Breedveld F. et al.** (2003) Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adahmumab (D2E27) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 weeks, phase II study. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1168–1177.

18. **van de Putte L., Atkins C., Malaise M. et al.** (2004) Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 508–516.

19. **Weinblatt M., Keystone E., Furst D. et al.** (2003) Adalimumab, a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.*, 48: 33–45.

20. **Weinblatt M., Keystone E., Furst D. et al.** (2006) Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 753–759.

21. **Breedveld F., Weisman M., Kavanaugh A. et al.** (2006) The PREMIER Study. A multi-center, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.*, 54: 26–37.

22. **Heiberg M., Rodevand E., Mikkelsen C. et al.** (2006) Adalimumab plus methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicenter study. *Ann. Rheum. Dis.*, May 5, 10.1136/ard051540.

23. **Haraoui P., Cividino A., Keystone E.C. et al.** (2006) Efficacy and safety of adahmumab (HUMIRA) in Canadian clinical practice; results from CanAct trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. II): 320 (FR10114).

24. **van der Heijde D., Kivitz A., Schiff M. et al.** (2006) for the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adahmumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 54: 2136–2146.

25. **Mease P., Gladman D., Ritchlin C. et al.** (2005) for the Adalimumab Effectiveness in psoriatic Arthritis Trial Study Group. *Arthritis Rheum.*, 52, 3279–3289.

26. **Weinblatt M., Schiff M., Furst D. et al.** (2006) Clinical characteristics of patients who continued long-term treatment on a 6-year

extension study of adalimumab therapy in RA. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. II): 158 (THU0141).

27. **van der Heijde D., Landewe R., Keystone E. et al.** (2006) The combination of adalimumab (HUMIRA) plus methotrexate inhibits nearly all severe radiographic progression seen with MT monotherapy in early, aggressive rheumatoid arthritis: subanalysis of the PREMIER trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. II): 508 (SAT0191).

28. **Emery P., Genovese M., Kavanaugh A. et al.** (2006) Adalimumab plus methotrexate in less frequent and less severe radiographic progression than methotrexate alone at all levels of clinical response in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (Suppl. II): 88 (OP0113).

29. **Насонов Е.Л.** (2005) Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. *Клин. медицина*, 6: 8–12.

30. **Schiff M., Burmester G., Kent J. et al.** (2006) Safety analysis of adalimumab HUMIRA in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 889–894.

31. **Haraoui B.** (2004) Is there a rationale for switching from anti-tumor necrosis factor agent to another? *J. Rheumatol.*, 31: 1021–1022.

32. **Bennett A., Peterson P., Zain A. et al.** (2005) Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatol.*, 44: 1026–1031.

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

34. **Youdim A., Vasiliauskas E., Targan S. et al.** (2004) A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm. Bowel Dis.*, 10: 333–338.

35. **Sandborn W., Hanauer S., Lafitus E. et al.** (2004) An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 99: 1984–1989.

36. **Stallmach A., Giese T., Schmidt C. et al.** (2004) Severe anaphylactic reaction to infliximab: successful treatment with adalimumab - report of a case. *Eur. J. Gastroenterol.*, 16: 627–630.

□

Статья, ранее опубликованная в журнале «Клиническая фармакология и терапия», № 16 (1), 2007, предоставлена компанией «Абботт Лабораториз С.А.»

01032, Киев, ул. Жилянская, 110, 2-й этаж

Тел.: (044) 498-60-80

Факс: (044) 498-60-81

www.abbott.com

 **Abbott**
A Promise for Life