

Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО α

Д.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ввиду широкого распространения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) актуальна проблема безопасности терапии препаратами этой группы. В обзоре обсуждаются данные рандомизированных и наблюдательных клинических исследований трех препаратов этой группы — адалимумаба, инфликсимаба и этанерцепта — в отношении развития серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Проведенный анализ позволяет заключить, что 10-летний опыт использования ингибиторов ФНО α свидетельствует об удовлетворительном в целом профиле их безопасности. Терапия антагонистами ФНО α не ассоциируется с повышением риска летального исхода и СНЯ, при этом требуется настороженность в отношении туберкулеза, серьезных бактериальных инфекций и лимфом, хотя в целом частота этих СНЯ невелика; риск развития СНЯ повышается при увеличении дозы ингибиторов ФНО α и не повышается при увеличении продолжительности лечения. Современные методы профилактики и настороженность врачей в отношении СНЯ помогают избежать их развития.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы ФНО α , адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, безопасность лечения, нежелательные явления.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев dekar@inbox.ru

THE PROBLEMS OF THE SAFETY OF THERAPY WITH TUMOR NECROSIS FACTOR- α INHIBITORS

D.E. Karateyev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Due to the fact that tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors are in wide use, the problem of the safety of therapy with drugs of this group is pressing. The review discusses the data of randomized and observational clinical trials of three drugs of this group (adalimumab, infliximab, and etanercept) whether they can cause serious adverse reactions (SAR). The analysis leads to the conclusion that 10 years' experience in using TNF- α inhibitors generally suggests their satisfactory safety profile. Anti-TNF- α therapy is unassociated with the increased risk of fatal outcomes, at the same time one should be alert to tuberculosis, serious bacterial infections, and lymphoma although the frequency of SAR is generally low; the risk for the development of SAR becomes higher as the dose of TNF- α inhibitors is increased and it does not with longer survival. The currently available preventive methods and physicians' alertness to SAR help prevent their development.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF- α inhibitors, adalimumab, infliximab, etanercept, treatment safety, adverse reactions.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateyev dekar@inbox.ru

Проблема лечения ревматоидного артрита (РА) остается актуальной, так как имеет большое социальное и научное значение [1, 2]. По современным представлениям [3–7], фармакотерапия РА основывается на следующих принципах:

- целью лечения является достижение ремиссии или как минимум стойко низкой активности болезни;
- для достижения этой цели лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 3 мес после начала болезни;
- лечение должно быть максимально активным («агрессивным»), сопровождаться тщательным контролем эффективности и безопасности, что подразумевает частый (не менее 1 раза в 3 мес) клинико-лабораторный мониторинг состояния пациента;
- в случае недостаточной эффективности терапии синтетическими БПВП (МТ, лефлуномид и др.) методом выбора является назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Таким образом, в настоящее время подчеркивается важная роль ГИБП при лечении РА. В лечении других наиболее распространенных воспалительных ревматических заболеваний (РЗ) — псориатического артрита (ПсА) и анкилози-

рующего спондилита (АС) — ГИБП также выходят на передние позиции, так как обеспечивают целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью моноклональных антител или гибридных молекул. Это позволило контролировать активность болезни и даже достигать стойкой клинической ремиссии у наиболее тяжелой, ранее некурабельной категории больных РА, резистентных к обычной терапии [7–9].

В настоящее время, несмотря на появление значительного числа новых ГИБП с различными механизмами действия, таких как ритуксимаб [10–13], тоцилизумаб [14] и абатацепт [7], основными средствами биологической терапии остаются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), что отражено в клинических рекомендациях, основанных на клинических исследованиях и мнении экспертов [6, 15, 16], а также практическом опыте ревматологов [17].

Ввиду широкого распространения ингибиторов ФНО α как препаратов первой линии, помимо вопросов их эффективности, обсуждается проблема безопасности терапии. По мере нарастания числа больных, включенных в клинические исследования, особенно при анализе результатов наблюдения десятков тысяч пациентов в ежедневной клинической практике в течение более чем 10 лет, был выявлен

Таблица 1. *Относительный риск развития серьезных инфекций у больных РА при лечении ингибиторами ФНО α , по данным различных исследований*

Источник	Особенности анализа	Все ингибиторы ФНО α	АДА	ИНФ	ЭТА
W.G. Dixon и соавт. [19]	Данные регистра (BSRBR)	1,03	1,07	1,04	0,97
W.G. Dixon и соавт. [20]	То же	1,22	1,17	1,28	1,15
W.G. Dixon и соавт. [20]	То же, первые 90 дней терапии	4,6	3,9	5,6	4,1
T. Bongartz и соавт. [21]	Данные РКИ, только ИНФ и АДА	2	—	—	—
C. Salliot и соавт. [25]	Ретроспективное исследование	3,1	—	—	—
A. Alonso-Ruiz и соавт. [26]	Метаанализ РКИ	1,4	1,2	1,8	0,9
J.P. Leombruno и соавт. [29]	То же	1,21	1,53	1,46	0,89

широкий спектр ожидаемых и неожиданных нежелательных явлений (НЯ). Ревматологи должны хорошо знать все НЯ такой терапии, чтобы при ее назначении соотносить все риски и пользу у каждого пациента [17, 18].

Наиболее общие представления о развитии побочных эффектов на фоне терапии блокаторами ФНО α представлены в особом разделе консенсуса по биологической терапии Европейской антиревматической лиги (EULAR) [16]. Проведена оценка трех наиболее распространенных препаратов этой группы: химерного моноклонального антитела инфликсимаба (ИНФ), гибридной молекулы — растворимого рецептора ФНО α этанерцепта (ЭТА) и полностью человеческого моноклонального антитела адалимумаба (АДА); все три препарата рассматриваются совместно как представители единого класса ГИБП. Особое внимание в этом документе обращено на развитие инфекций, особенно повышение риска развития или активации туберкулеза, который может давать атипичную клиническую картину, в связи с чем подтверждена необходимость проведения у каждого пациента до назначения блокатора ФНО α скринингового обследования, включающего в себя сбор анамнеза, физикальное исследование, рентгенографию органов грудной клетки и туберкулиновую пробу. Наиболее часто очаги серьезных бактериальных инфекций локализуются на коже, в мягких тканях и суставах. Возможно развитие оппортунистических инфекций, но частота их очень низка. Указывается, что лечение блокаторами ФНО α не начинают или прекращают в случае возникновения серьезных бактериальных и/или оппортунистических инфекций, после адекватного лечения инфекции терапия может быть продолжена. В отношении вирусных инфекций консенсус указывает, что блокаторы ФНО α не назначают пациентам, инфицированным вирусом гепатита В, но они не ухудшают состояние пациентов и вирусную нагрузку при гепатите С. По поводу риска развития злокачественных новообразований имеющиеся сведения противоречивы, что в определенной степени объясняется повышенным риском новообразований (особенно лимфом) при РА вообще.

Именно развитие инфекций и злокачественных новообразований на фоне терапии ингибиторами ФНО α находится в центре внимания исследователей. За последние годы проведено значительное количество клинических исследований и метаанализов в этой области. Больше всего данных имеется в отношении РА.

W.G. Dixon и соавт. [19] оценивали развитие инфекций у 7664 больных (3596 получали ЭТА, 2878 — ИНФ и 1190 — АДА) по данным регистра биологических препаратов Британского ревматологического общества (BSRBR), контролем служили 1354 больных РА, получавших стандартную базисную терапию. Исследователи оценивали развитие инфекции как серьезное нежелательное явление (СНЯ), если она приводила к смерти, госпитализации или требовала внутривенного введения антибиотиков. Рассчитывали относительную частоту развития (incidence rate ratio) серьезных инфекций в основной группе (525 наблюдений) по сравнению с контролем (56), проводили сопоставление групп больных по возрасту, полу, тяжести болезни, коморбидности, наличию внесуставных проявлений. В результате не обнаружено существенного повышения частоты инфекционных СНЯ у больных, получавших терапию ингибиторами ФНО α , независимо от конкретного препарата (табл. 1). В то же время частота инфекций зависела от их локализации и серьезные инфекции кожи и мягких тканей встречались при лечении ингибиторами ФНО α в 4 раза чаще, чем в контроле. Частота развития туберкулезной инфекции (всего 10 случаев) была минимальной при использовании ЭТА и максимальной на фоне ИНФ.

Позже те же авторы на том же, но дополненном клиническом материале из регистра BSRBR [20] (8659 больных, получавших антагонисты ФНО α , и 2170 пациентов, составивших контрольную группу) при оценке развития серьезных инфекций на фоне терапии получили схожие результаты (см. табл. 1). Однако, применив иные методы группировки пациентов, авторы показали, что в раннем периоде терапии ингибиторами ФНО α (первые 90 дней) отмечается существенное нарастание относительной частоты развития

Таблица 2. СНЯ на фоне терапии АДА (на 100 пациентов-лет) при РА, ПсА и АС (по [27], с изменениями)

Показатель	РА	ПсА	АС
Число больных	12 345	837	1641
Пациентов-лет	18 284,3	997,5	1255,2
Частота на 100 пациентов-лет:			
серьезные инфекции	4,65	2,81	1,11
туберкулез	0,29	0,30	0
оппортунистические инфекции	0,09	0	0
гистоплазмоз	0,03	0	0
лимфома	0,12	0,20	0,08
рак кожи (без меланомы)	0,17	0	0,08
другие онкологические заболевания	0,76	0,30	0,08
демиелинизирующие заболевания	0,05	0	0,08
волчаночно-подобный синдром	0,07	0	0
застойная сердечная недостаточность	0,23	0	0,16

инфекций — 4,6 по отношению к контролю (частота инфекций в контроле принималась за 1). При этом наименьшим был риск серьезных инфекций на фоне АДА, наибольшим — при лечении ИНФ (см. табл. 1).

Метаанализ, проведенный на материале 9 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РКИ) и включивший 3493 больных, получавших ИНФ или АДА, и 1512 пациентов контрольных групп [21], показал, что риск развития серьезных инфекций повышен в 2, а злокачественных опухолей — в 3,3 раза на фоне терапии ГИБП. В то же время авторы выявили четкую зависимость частоты СНЯ от дозы ингибиторов ФНО α ; в группе больных, получавших невысокие дозы ГИБП, относительные риски составили 1,8 и 1,4 соответственно.

R.S. Wallis и соавт. [22] сравнивали частоту «гранулематозных инфекций» на фоне лечения ЭТА и ИНФ, получив достоверно более высокие показатели в последнем случае. Частота туберкулеза составила 34,5 и 143,8 случая на 100 000 больных соответственно (см. табл. 2). По данным испанского регистра биологических препаратов BIOBADASER [23], относительный риск туберкулеза составил 7,09 для больных, получавших ингибиторы ФНО α , по сравнению с контролем, при этом важнейшим фактором его развития было несоблюдение рекомендаций по скринингу, в том числе проведению двукратной туберкулиновой пробы. Частота туберкулеза в BIOBADASER снизилась более чем на 60% после внедрения рекомендаций Испанского ревматологического общества (SSR) по скринингу туберкулеза, так что в центрах, полностью соблюдавших рекомендации SSR, она опустилась до уровня, не отличавшегося значимо от такового среди населения Испании в целом.

Важность оценки факторов риска и профилактики туберкулезной инфекции хорошо демонстрирует пример французского регистра RATIO [24]. При оценке результатов наблюдения относительный риск развития (реактивации) туберкулезной инфекции составил 12,2, при этом риск на фоне лечения ЭТА был существенно ниже, чем при лечении моноклональными антителами (АДА и ИНФ). Данные об определении факторов риска туберкулеза до начала анти-ФНО α -терапии были доступны у 51 пациента (всего 69 случаев туберкулеза). У 34 (66,7%) из них отмечался как минимум 1 фактор риска латентного туберкулеза. Согласно французским рекомендациям (туберкулиновая кожная проба с 5 мм) 26 (56,5%) из 46 пациентов должны были получать

профилактическое лечение. Однако ни одному из пациентов оно не было назначено.

В систематическом ретроспективном исследовании, посвященном развитию инфекционных осложнений у 709 больных с РЗ (РА, спондилоартропатии и другие воспалительные РЗ), получавших терапию ингибиторами ФНО α [25], в качестве контроля использовали данные наблюдений до назначения ГИБП. Средняя частота серьезных инфекций оказалась наибольшей при лечении ЭТА (12,3 на 100 пациентов-лет) и наименьшей при применении АДА (5,3 на 100 пациентов-лет) и равнялась 10,2 на 100 пациентов-лет при применении ИНФ. Относительный риск возникновения серьезных инфекций составил 3,1 (по сравнению с контрольным периодом).

В метаанализе, проведенном A. Alonso-Ruiz и соавт. [26] и включавшем 13 РКИ (7087 больных РА), относительный риск развития СНЯ на фоне терапии ингибиторами ФНО α составил 1,1 (при лечении АДА — 1,0; ЭТА — 0,9; ИНФ — 1,4). Риск развития серьезных инфекций в целом оценивался как 1,4 по отношению к контролю и был наибольшим при лечении ИНФ (см. табл. 1). Относительный риск развития злокачественных опухолей на фоне терапии антагонистами ФНО α составил 1,5 (при лечении АДА — 1,1; ЭТА — 1,9; ИНФ — 2,6), летального исхода — 0,8 (при лечении АДА — 1,3; ЭТА — 1,5; ИНФ — 0,5).

Недавно G. Burmester и соавт. [27] детально проанализировали результаты 36 глобальных клинических исследований АДА (19 при РА, 3 при ПсА, 3 при АС, 1 при ювенильном идиопатическом артрите, 5 при болезни Крона, 5 при кожном псориазе), полученные к 15 апреля 2007 г. Учитывали СНЯ, определявшиеся как события, приведшие к смерти пациента, либо опасные для жизни, либо требовавшие госпитализации (или ее продления), либо приведшие к стойкой или тяжелой нетрудоспособности, либо потребовавшие дополнительного медикаментозного или хирургического лечения для предотвращения тяжелого исхода, а также случаи патологии беременности, плода и неонатальной патологии [28], которые наблюдались в период с момента первого назначения препарата до 70 дней (5 периодов полужизни АДА) после его отмены. Частоту СНЯ оценивали как число событий на 100 пациентов-лет (т.е. число событий, поделенное на общее число пациентов-лет и умноженное на 100).

Всего в указанных исследованиях участвовал 19 041 больной, большинство пациентов (12 345) страдало РА. Ма-

ксимальная длительность лечения АДА составила 5 лет. Результаты оценки (для 3 основных воспалительных РЗ — РА, ПсА и АС) приведены в табл. 2.

Исследователи обнаружили, что за период 2002—2006 гг. по сравнению с 2007 г. частота СНЯ была стабильной: частота серьезных инфекций составила 4,6—5,1 и 4,7 на 100 пациентов-лет соответственно, туберкулеза — 0,22—0,28 и 0,29 на 100 пациентов-лет, лимфом — 0,10—0,21 и 0,12 на 100 пациентов-лет.

Инфекционные осложнения (пневмонии) чаще всего встречались при РА. Частота возникновения туберкулезной инфекции не превышала таковую при применении других ингибиторов ФНО α — при РА было выявлено 53 случая туберкулеза (из них 33 — внелегочного), при АС случаев туберкулеза не наблюдалось. При РА зафиксировано 17 случаев развития оппортунистических инфекций, включая 6 случаев гистоплазмоза и 3 — цитомегаловирусной инфекции, другие виды инфекций встречались в единичных случаях. Индукция аутоиммунитета в виде волчаночно-подобного синдрома не была характерной для АДА: 12 случаев (0,07 на 100 пациентов-лет) при РА. Демиелинизирующие расстройства наблюдались редко, также преимущественно при РА (0,05 на 100 пациентов-лет). Случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии не выявлено ни при одном из изучавшихся заболеваний на фоне терапии АДА.

Общая частота возникновения злокачественных новообразований для АДА была такой же, как ожидаемая частота для популяции в целом. Стандартизованная (относительно популяции) частота возникновения (standardized incidence rate) злокачественных опухолей составила 0,83 (95% ДИ 0,72—0,96). Только лимфомы у больных РА развивались чаще, чем в популяции (2,98; 95% ДИ 1,89—4,47).

Интересно и практически важно, что у больных с ранним РА (≤ 3 лет) частота СНЯ была заметно меньше, чем у более длительно болеющих пациентов: 2,76 против 4,91 на 100 пациентов-лет соответственно для инфекций и 0,09 против 0,12 на 100 пациентов-лет для лимфом.

Стандартизованная частота летальных случаев для всех 6 заболеваний при лечении АДА независимо от пола была ниже 1, т.е. число смертей на фоне терапии ингибитором ФНО α было меньше, чем ожидаемое в популяции.

Анализ обширного клинического материала (> 19 000 пациентов, получавших АДА в клинических исследованиях), проведенный G. Burmester и соавт., позволил сделать следующие выводы:

- частота СНЯ на фоне терапии АДА остается стабильной на протяжении нескольких лет, при этом наиболее распространенным их видом являются инфекционные осложнения;
- за несколько лет активного изучения не обнаружено новых СНЯ;
- СНЯ, связанные с развитием аутоиммунных синдромов, на фоне лечения АДА весьма редки;

• больные ранним РА имеют меньший риск развития серьезных побочных эффектов при лечении АДА, чем пациенты с развернутой стадией болезни.

В недавно опубликованном метаанализе 18 РКИ, включавших 8808 больных РА, получавших ингибиторы ФНО α [29], авторы применили 2 разновидности статистической обработки данных и получили сопоставимые результаты. Было показано, что при средней длительности применения препаратов 0,8 года не отмечено повышения риска СНЯ по сравнению с таковым в контрольной группе. Так, относительный риск летального исхода на фоне терапии антагонистами ФНО α составил 1,39, СНЯ в целом — 1,11, серьезных инфекций — 1,21, лимфом — 1,26, рака кожи (исключая меланому) — 1,27, рака других локализаций, в том числе меланомы, — 1,31. Для отдельных препаратов относительный риск развития СНЯ в целом на фоне терапии составил 1,12 для АДА, 1,04 для ЭТА и 1,17 для ИНФ. Относительный риск развития серьезных инфекций был несколько ниже для ЭТА и равным для АДА и ИНФ (см. табл. 1). Относительный риск развития лимфом составил 1,07 для АДА и 1,42 для ЭТА и ИНФ. Риск развития СНЯ достоверно увеличивался, если дозы ингибиторов ФНО α превышали рекомендованные, и уменьшался с увеличением продолжительности наблюдения.

Таким образом, суммируя данные метаанализов РКИ и наблюдательных исследований, включавших материалы многолетнего наблюдения за пациентами с РА и другими воспалительными РЗ, в отношении безопасности терапии ингибиторами ФНО α можно сделать следующие выводы:

- терапия антагонистами ФНО α в целом не ассоциируется с повышением риска летального исхода и СНЯ;
- требуется осторожность в отношении туберкулеза, серьезных бактериальных инфекций и лимфом (при РА), хотя в целом частота этих СНЯ невелика;
- риск развития СНЯ повышается при увеличении дозы ингибиторов ФНО α и не повышается (по некоторым данным, снижается) при увеличении продолжительности лечения.

В целом при близкой клинической эффективности всех известных на сегодня ГИБП тема прогнозирования нежелательных явлений и контроля их развития выходит на первый план. Опыт 10-летнего использования ингибиторов ФНО α показывает, что эта группа препаратов характеризуется в целом удовлетворительным профилем безопасности. Утвердившиеся за это время методы профилактики и осторожность врачей в отношении конкретных побочных эффектов помогают сегодня избежать многих нежелательных явлений; например, внедрение обязательного скрининга на туберкулез более чем наполовину снизило риск его возникновения. Длительный опыт применения и предсказуемость нежелательных явлений можно рассматривать как один из важнейших аргументов в пользу того, что ингибиторы ФНО α еще долгое время будут оставаться препаратами первого ряда биологической терапии воспалительных РЗ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Тер арх 2004;5:5—7.
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматология. Национальное руководство. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008;852 с.

3. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М.: Алмаз 2006;118 с.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. Врач 2007;1:38—42.
5. Каратеев Д. Е. Современная медикамен-

тозная терапия ревматоидного артрита. Леч врач 2007;2:40—6.

6. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying ant rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum

МЫ ИГРАЛИ, МЫ ИГРАЕМ, МЫ БУДЕМ ИГРАТЬ

ХУМИРА®
адалимумаб

Лечение **сегодня** ради **завтра**



Abbott
A Promise for Life

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА

Международное непатентованное название: АДАЛИМУМАБ. Регистрационный номер ЛС-002422 от 10.09.2008. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав: в 0,8 мл раствора содержится — **Активное вещество:** адалимумаб — 40,0 мг; **Фармакологические свойства.** Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. **Показания к применению.** Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). Активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). Активный анкилозирующий спондилит. Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба. **Противопоказания:** гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам, беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет), инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. **С осторожностью:** демиелинизирующие заболевания. **Предостережения.** **Инфекции.** При лечении блокаторами ФНО, включая Хумиру, наблюдались серьезные инфекции, редкие случаи туберкулеза и оппортунистические инфекции. Хумиру не следует назначать больным с активными инфекциями, в том числе хроническими или очаговыми. Лечение может быть начато только после того, как будет достигнут контроль инфекции, включая туберкулез. **Гепатит В.** Применение блокаторов ФНО может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (HBV) у инфицированных пациентов-носителей этого вируса. Вопрос о назначении носителей HBV терапии блокаторами ФНО должен решаться с учетом возможного риска для пациента. **Неврологические осложнения.** Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. **Эпидемиологические опухоль.** В контролируемых исследованиях частота злокачественных опухолей, включая лимфому у больных, получавших блокаторы ФНО, была выше, чем у пациентов контрольных групп. В длительных клинических исследованиях Хумиры частота развития злокачественных новообразований соответствовала данному показателю у пациентов такого же возраста, пола и расы в общей популяции. Необходимо соблюдать особую осторожность при решении вопроса о лечении Хумирой у таких пациентов. **Меры предосторожности.** **Аллергические реакции.** В клинических исследованиях серьезные аллергические реакции на фоне применения Хумиры встречались редко. Немедленно прекратить терапию Хумирой и назначить соответствующее лечение. Колпачок иглы содержит латекс, который может вызвать тяжелые аллергические реакции у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. **Туберкулез и другие оппортунистические инфекции.** Перед началом лечения Хумирой всех больных необходимо обследовать для исключения активного и неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо собрать подробный медицинский анамнез, в том числе выяснить наличие контактов с больными активным туберкулезом и уточнить, проводилась ли и/или проводится ли иммуносупрессивная терапия. Следует провести скрининговые исследования (например, рентгенографию органов грудной клетки или туберкулиновую пробу). Необходимо принимать во внимание возможность ложно-отрицательных туберкулиновых проб, особенно у тяжелобольных пациентов и пациентов в состоянии иммунодефицита. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести противотуберкулезное профилактическое лечение. Пациентов следует информировать о необходимости обращения к врачу при появлении признаков туберкулезной инфекции (стойкий кашель, снижение веса, субфебрильная температура). **Гематологические осложнения.** При лечении блокаторами ФНО описаны редкие случаи панцитопении, включая апластическую анемию. У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумиры. **Вакцинация.** Больным, получающим Хумиру, может проводиться вакцинация (исключение составляют живые вакцины). **Хроническая сердечная недостаточность.** Хумира специально не изучалась у больных хронической сердечной недостаточностью. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным сердечной недостаточностью и тщательно наблюдать их. **Аутоиммунные процессы.** Терапия Хумирой может сопровождаться образованием аутоантител. Хумиру необходимо отменить, если у пациента в процессе лечения развиваются признаки волчаночноподобного синдрома. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза Хумиры у взрослых больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, салицилатами, метотрексатом и другими базисными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумиры до 40 мг один раз в неделю. Хумира должна применяться под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике подкожных инъекций, больные могут самостоятельно вводить себе Хумиру. Хумиру вводят под кожу бедра или живота. Адалимумаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. **Побочное действие.** **Инфекция верхних и нижних дыхательных путей** (включая пневмонию и бронхит), инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция (включая простую и опоясывающий герпес), грипп, поверхностная грибковая инфекция (включая поражения кожи и ногтей), сепсис, суставная и раневая инфекции, абсцессы, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосистой части головы (включая фолликулит и карбункулы), паронихия, инфекция зубов и пародонта, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и глотки, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, анемия, лимфопения, лейкопения, лейкоцитоз, лимфодонопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, сезонная аллергия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, анорексия, снижение аппетита, гипергликемия, повышение или снижение массы тела, депрессия, тревожные расстройства (включая нервозность и агитацию) бессонница, спутанность сознания, головная боль, головокружение, парестезия, извращение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, нистагм, тремор, нейропатия, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, звон в ушах, артериальная гипертензия, гематомы, тахикардия, сердцебиение, кашель, боль в горле, заложенность носа, одышка, астма, дисфония, легочная крепитация, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зова, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, рвота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, гастрит, колит, геморрой, геморроидальное кровоотечение, везикулярная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, ночные поты, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, экхимозы, пурпура, акне, язвы на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, припухлость суставов, синовит, бурсит, тендинит, гематурия, дисурия, никтурия, полиакнурия, боль в области почек, меноррагия, реакции в месте инъекции повышенная утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром. **Отклонения лабораторных показателей:** частые: повышение активности печеночных ферментов (включая аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу). **Взаимодействие с другими препаратами.** У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. **Условия хранения:** При температуре от 2 до 8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей.

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату. Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ»

141400, Моск. область, г. Химки, ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5

PR-RU-ABB-HUM-130 (09/09)

- 2008;59:762—84.
7. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита — блокада стимуляции Т-лимфоцитов. РМЖ 2009;17(3):150—5.
 8. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер арх 2007;5:5—8.
 9. Каратеев Д.Е. Современные европейские рекомендации (консенсус EULAR) по применению биологических генно-инженерных препаратов при ревматоидном артрите. Совр ревматол 2008;2:4—8
 10. Насонов Е. Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. РМЖ 2007;15(26):158—63.
 11. Насонов Е. Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. Науч-практ ревматол 2008;1(прил.):3—10.
 12. Лучихина Е.Л. Ритуксимаб: современная терапия ревматоидного артрита. Совр ревматол 2008;2:74—8.
 13. Насонов Е. Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Науч-практ ревматол 2009;1:3—22.
 14. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008;58:2968—80.
 15. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Алмаз, 2006;118 с.
 16. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67 (Suppl. 3):iii2—25.
 17. Fautrel B., Guillemin F., Meyer O. et al. Choice of second-line disease-modifying antirheumatic drugs after failure of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a decision tree for clinical practice based on rheumatologists' preferences. Arthritis Rheum 2009;61:425—34.
 18. Sharma R., Sharma C.L., Mahajan A. Biological agents targeting beyond TNF-alpha. Indian J Crit Care Med 2008;12:181—9.
 19. Dixon W.G., Watson K., Lunt M. et al. Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. Arthritis Rheum 2006;54:2368—76.
 20. Dixon W.G., Symmons D.P. M., Lunt M. et al. Serious Infection Following Anti-Tumor Necrosis Factor-α Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:2896—904.
 21. Bongartz T., Sutton A., Sweeting M. et al. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. JAMA 2006;295(19):2275—85.
 22. Wallis R. S., Broder M. S., Wong J. Y. et al. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clinical Infectious Diseases 2004;38:1261—5.
 23. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Angel Descalzo M.; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum 2007;57:756—61.
 24. Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: Thethree-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884—94.
 25. Salliot C., Gossec L., Ruysen-Witrand A. et al. Infections during tumour necrosis factor-α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. Rheumatology 2007;46:327—34.
 26. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. BMC Musculoskeletal Disorders 2008;9:52.
 27. Burmester G.R., Mease P., Dijkman B.A.C. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immunemediated inflammatory diseases. ARD Online First, published on January 15, 2009 as 10.1136/ard.2008.102103.
 28. US Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfrcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.32312.3.2> (accessed 04 December 2008).
 29. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Ann Rheum Dis 2009;68;1136—45.

П Р А В И Л А Д Л Я А В Т О Р О В

Журнал «СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ» приглашает авторов к активному сотрудничеству.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

- 1** Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2** Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3** Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3—5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение.
- 4** Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5** Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6** Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (**но не MS PowerPoint или MS Excel**).
- 7** К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8** Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Статьи следует направлять по e-mail: info@ima-press.net или по адресу: 123104, Москва, а/я 68, Издательство «ИМА-пресс». Телефон редакции: (495) 721-48-20.