

# Национальный саммит по ревматологии. Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита\*

25 апреля 2015 г. в Сочи в рамках Национального саммита по ревматологии состоялась сессия ревматоидного артрита (РА). Ведущие зарубежные и отечественные эксперты обсудили основные положения рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR)-2013 и Ассоциации ревматологов России по лечению РА, рассмотрели оптимальные сроки назначения генно-инженерных биологических препаратов для достижения цели лечения при раннем и длительно текущем РА на примере адалимумаба (АДА), проанализировали результаты исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии АДА и метотрексатом. Особое внимание было уделено результатам внедрения концепции «Лечение до достижения цели» в российскую клиническую практику и мониторинга больных РА.

**Ключевые слова:** Национальный саммит по ревматологии; ревматоидный артрит; концепция «Лечение до достижения цели» (T2T); генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; адалимумаб; метотрексат.

**Для ссылки:** Национальный саммит по ревматологии.

Место адалимумаба в современной стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(3):83–93.

## National Rheumatology Summit.

### Place of adalimumab in current pharmacotherapy strategy for rheumatoid arthritis

The rheumatoid arthritis (RA) session was held in Sochi on April 25, 2015, within the framework of the National Rheumatology Summit. Leading Russian and foreign experts discussed the general provisions of the 2013 European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines and the Association of Rheumatologists of Russia (ARR) ones for the management of RA, considered optimal usage periods for biological agents to achieve the goals of treatment for early and long-term RA, by using adalimumab (ADA) as an example, and analyzed the results of trials of the efficiency and safety of combined therapy with ADA and methotrexate. Particular emphasis was placed on the results of introducing the treat-to-target concept into Russian clinical practice and on those of monitoring RA patients.

**Keywords:** National Rheumatology Summit; rheumatoid arthritis; treat-to-target (T2T) concept; biological agents; tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors; adalimumab; methotrexate.

**For reference:** National Rheumatology Summit. Place of adalimumab in current pharmacotherapy strategy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):83–93.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-83-93>

Открывая сессию ревматоидного артрита (РА), директор ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой академик РАН *Е.Л. Насонов* отметил, что сформулированная Европейской антиревматической лигой (EULAR) концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [1] является современной парадигмой фармакотерапии РА. Доказано, что ее реализация позволяет увеличить продолжительность жизни пациента.

В основе фармакотерапии лежит применение инновационных лекарственных средств. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включающие ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ), рецепторы интерлейкина (ИЛ) 6, анти-В-клеточные препараты и блокаторы активации Т-лимфоцитов. Концепция «Лечение до достижения цели» легла в основу и новых клинических рекомендаций АРР по лечению РА-2014 [2]. «Отечественные рекомендации не повторяют рекомендации Европейской антиревматической лиги. Они в определенной

степени развивают лучшие традиции европейской ревматологии», – отметил академик *Е.Л. Насонов*. Он кратко прокомментировал некоторые положения отечественных рекомендаций: лечение РА основывается на применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются только для уменьшения боли; основная цель фармакотерапии РА заключается в достижении ремиссии (или низкой активности заболевания). Для ее реализации терапия БПВП должна назначаться как можно раньше (так называемое окно возможности), а эффективность терапии – тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания; раннее назначение МТ, в том числе в подкожной форме, должно стать обязательным компонентом лечения во всех стадиях РА; все ГИБП предпочтительнее применять в комбинации с метотрексатом (МТ) (или другими БПВП); препаратами первого выбора среди ГИБП являются иФНО $\alpha$ , эффективность и безопасность которых подтверждены в подавляющем большинстве исследований.

\* Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2015;21(2):34–48. Печатается с сокращениями.

### Рекомендации EULAR-2013 и ACR-2014: новый взгляд на старые проблемы

Профессор *Ф. Бредвилд* перечислил основные принципы ведения пациентов с РА, представленные в рекомендациях EULAR-2013 [3]: план лечебных мероприятий врач должен обсуждать с пациентом; ведущая роль в ведении больных принадлежит ревматологу; при назначении терапии необходимо учитывать ее стоимость.

Согласно рекомендациям EULAR-2013, терапия должна быть направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Достижение ремиссии отчетливо связано с улучшением функционального статуса и замедлением структурных нарушений в суставах. У ряда пациентов достаточным считается достижение низкой активности заболевания, что также ассоциируется с менее тяжелыми функциональными исходами РА. Если через 3 мес не достигнуто улучшение или через 6 мес – цель терапии, лечение должно быть изменено.

В последние годы для оценки активности заболевания наряду с композитным индексом DAS28 применяются упрощенный (SDAI) и клинический (CDAI) индексы. При этом индекс CDAI считается более «жестким» показателем активности. Так, согласно датскому регистру DANBIO, на фоне терапии иФНОα (адалimumаб\*– АДА, этанерцепт – ЭТЦ, инфликсимаб – ИНФ) в реальной клинической практике ремиссии по DAS28 <2,6 балла достигли 39% больных РА, принимавших АДА, а по CDAI – 26% [4]. У пациентов, получавших лечение ЭТЦ и ИНФ, эти показатели оказались ниже (33 и 18%, 27 и 16% соответственно).

Показано также, что прием комбинации АДА 40 мг + МТ способствовал поддержанию ремиссии в течение 10 лет у больных с длительно текущим РА. При этом долгосрочные показатели эффективности лечения были схожи в разных группах начальной терапии [5]. Эффективность комбинации АДА + МТ в лечении РА в ранней стадии и достижении длительной ремиссии была подтверждена и в исследовании PREMIER (рис. 1).

На фоне комбинированной терапии ремиссия в течение 10 лет отмечалась у большего числа пациентов, чем при терапии в первые 2 года только МТ с последующим переходом на комбинированную терапию (76% против 56% соответственно).

В рекомендациях EULAR-2013 определено, что после установления диагноза РА с помощью новых классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) лечение следует начинать как можно раньше. МТ рассматривают как препарат «первой линии» лечения активного РА. Альтернативой монотерапии МТ может быть назначение МТ в комбинации с другими синтетическими БПВП. При наличии противопоказаний к МТ возможно применение лефлуномида (ЛЕФ) или сульфасалазина (СУЛЬФ). В первые 6 мес к терапии могут быть добавлены глюкокортикоиды (ГК) коротким курсом и в низких дозах (<10 мг/сут) [3]. Если цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию – назначение стандартных БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза – назначение ГИБП. Факторами риска неблагоприятного прогноза считаются высокая активность заболевания, раннее развитие эрозий в суставах. В качестве ГИБП можно

использовать иФНОα (АДА, ЭТЦ, ИНФ и др.) или абатацепт (АБЦ), тоцилизумаб (ТЦЗ), а при особых показаниях – ритуксимаб (РТМ). В рекомендациях EULAR-2013 не рассматриваются парентеральные препараты золота. Лечение ГИБП также следует инициировать, если не удалось достичь ремиссии через 6 мес терапии стандартными БПВП [3]. При недостаточной эффективности одного ГИБП следует назначить другой препарат этой группы. Например, в случае неэффективности первого иФНОα можно назначить другой иФНОα или ГИБП с другим механизмом действия. В случае неэффективности ГИБП необходимо рассмотреть возможность назначения тофацитиниба – ТОФА [3].

По мнению профессора *Ф. Бредвилда*, концепция «Лечение до достижения цели» должна быть реализована в первую очередь с использованием МТ в течение 6 мес после начала болезни и лишь при его неэффективности или наличии факторов неблагоприятного прогноза следует назначать ГИБП. Как пояснил профессор *Ф. Бредвилд*, в этом кроется одно из основных отличий рекомендаций EULAR-2013 от рекомендаций ACR-2012, в которых указана возможность назначения ГИБП больным в ранней стадии заболевания, не получавшим прежде терапии стандартными БПВП. В заключение он подчеркнул, что тактика лечения должна быть индивидуальной у каждого пациента.

### Оптимальные сроки назначения ГИБП при раннем РА

Основная цель современных рекомендаций – добиться эффекта как можно быстрее, учитывая особенности больного. В рекомендациях EULAR-2013 определено, что если через 3 мес не наблюдается улучшения или через 6 мес цель лечения не достигнута (ремиссия/низкая активность), то терапию следует модифицировать. По мнению заместителя директора ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой д.м.н. *Д.Е. Каратеева*, сроки принятия решения об использовании, например, комбинированной терапии с ГИБП несколько увеличиваются, что в случае ранней стадии РА может отрицательно сказаться на прогрессировании структурных изменений в суставах. Именно поэтому в российских рекомендациях по лечению РА указан более короткий период перехода на комбинированную терапию с ГИБП (≥3 мес) в случае недостаточной эффективности МТ и комбинированной терапии МТ и синтетическими БПВП [1]. Так, результаты ретроспективных исследований эффективности терапии ГИБП при раннем РА и длительно текущем РА показали, что назначение ГИБП приводит к лучшим результатам в

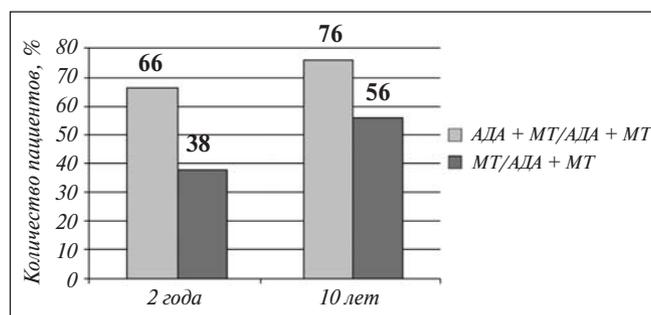


Рис. 1. Поддержание ремиссии (DAS28 <2,6) в течение 10 лет при раннем РА в исследовании PREMIER при использовании комбинации АДА + МТ

\*Хумира® (AbbVie).

ИНФОРМАЦИЯ

отношении снижения активности заболевания, повышения функционального статуса. Это подтверждают и данные субанализа, проведенного по итогам исследования COMET, посвященного оценке эффективности монотерапии МТ и комбинации МТ + ЭТЦ [6].

Сравнительный анализ результатов более ранних исследований эффективности комбинации МТ + ГИБП (ASPIRE, PREMIER, COMET), в которых принимали участие пациенты с длительностью РА от 1 года до 2 лет, и более поздних исследований (AGREE, IMAGE), в которые были включены пациенты с длительностью заболевания 3–6 мес, продемонстрировал, что клиническая ремиссия в этих исследованиях составила 30–40% и около 70% соответственно [7]. Таким образом, при очень раннем РА эффективность лечения повышалась в 1,5 раза.

Аналогичная тенденция отмечена и при анализе результатов исследования РЕМАРКА (Российское Исследование МетотрексаТа и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем Активном Артритe), которое проводится в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой. Целью исследования стало определение эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ (подкожное введение) и ГИБП в рамках реализации концепции «Лечение до достижения цели» у больных активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих риск неблагоприятного прогноза. Согласно протоколу РЕМАРКА, всем участникам назначали МТ в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед. Через 12 нед оценивали эффективность терапии. В случае достижения ремиссии (SDAI <3,3 балла) или хорошего терапевтического ответа больные продолжали получать МТ. Если при монотерапии МТ не удавалось достичь ремиссии/низкой активности заболевания

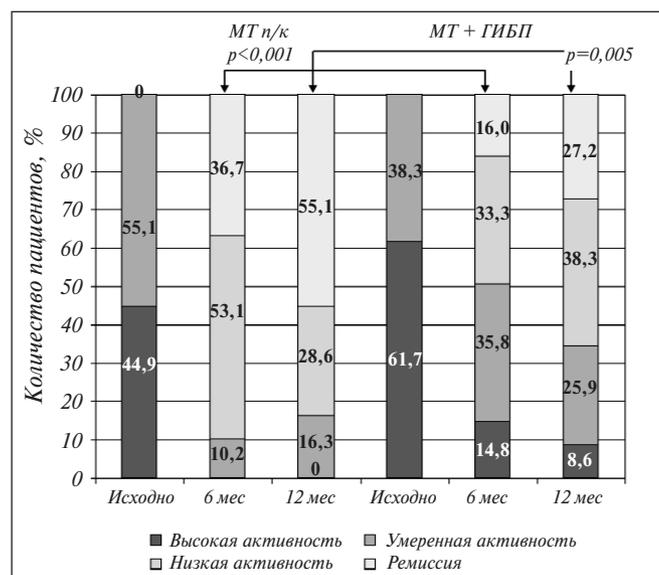
или хорошего терапевтического ответа, пациентов переводили на комбинацию МТ + ГИБП.

В отсутствие активной терапии ГК назначение ГИБП потребовалось 81 (62,3%) больному, 50 из них применяли АДА, 21 – АБЦ, 8 – цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и 2 – ТЦЗ. Длительность лечения до назначения ГИБП составила 3 мес.

В предварительный анализ включено 130 пациентов: 70 – с ранним РА и 60 – с медленно текущим РА. У всех больных отмечалась высокая активность заболевания по индексам DAS28-СРБ, SDAI, CDAI. Различия между группами по количеству пациентов с эрозивным артритом и рентгенологической стадии заболевания были достоверными ( $p=0,005$ ). Всем больным назначали МТ подкожно в дозе 10 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 25–30 мг/нед. У 3/4 больных оптимальная доза составила 20–25 мг, только у 9 (6,9%) МТ был отменен. Монотерапия МТ позволила достичь цели лечения (ремиссия/низкая активность РА) у 37,7% пациентов. Особенностью исследования стало ограничение по применению ГК. Лишь 27 (17,7%) пациентов продолжали получать назначенный до включения в исследование метилпреднизолон в дозе 4–6 мг/сут. При таком режиме лечения более 60% пациентов для достижения цели нуждались в терапии ГИБП. Через 12 мес наблюдения 37,7% пациентов получали монотерапию МТ, 38,4% – комбинированную терапию АДА + МТ, 16,2% – МТ + АБЦ, 6,2% – МТ + ЦЗП, 1,5% – МТ + ТЦЗ.

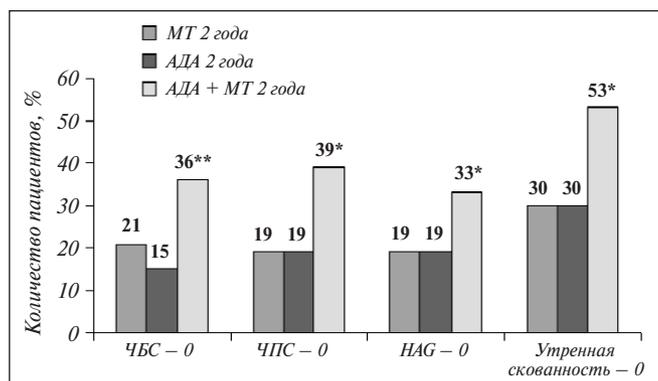
Согласно полученным данным, цель лечения к 12 мес по индексам DAS28, SDAI, CDAI была достигнута у 75% пациентов, в том числе у 41,3% ремиссия по DAS28 и у 37,7% по SDAI. У больных ранним РА потребность в ГИБП была достоверно ниже. Их добавление потребовалось только 52,2% пациентов (против 78,6% пациентов с РА в развернутой стадии). Следует отметить, что различия в дозах МТ в группах раннего РА и развернутого РА отсутствовали, а использование низких доз ГК не влияло на частоту назначения ГИБП. Замена ГИБП потребовалась 3 больным ранним РА и 9 развернутым РА. Динамика активности РА при монотерапии МТ была лучше, чем при использовании комбинации МТ и ГИБП (рис. 2). Ремиссия или низкая активность заболевания по SDAI через 12 мес достигнута у 83,7% пациентов, получавших монотерапию, и у 65,5% пациентов, которым назначали комбинированную терапию. Как отметил д.м.н. Д.Е. Карамеев, это была группа больных, исходно хорошо ответивших на терапию МТ, а пациенты, которым потребовалось добавление ГИБП, были изначально более резистентными. Таким образом, в случае изначально хорошего ответа на лечение монотерапия МТ (подкожное введение) эффективнее его комбинации с ГИБП. Аналогичные данные были получены и в отношении нормализации функции суставов (НАQ <0,5 балла), которая после 12 мес монотерапии МТ отмечена у 69,4% больных, а при комбинированной терапии – у 51,9%. Оценка динамики индекса SDAI в зависимости от выбора первого ГИБП показала большую эффективность АДА, которая была достоверно более выраженной ( $p<0,05$ ), особенно в первые 6 мес наблюдения.

В заключение д.м.н. Д.Е. Карамеев подчеркнул, что, как показывают предварительные результаты исследования РЕМАРКА, больные ранним РА имеют больше шансов достичь ремиссии, а пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, могут иметь более тяжелый и прогностически неблагоприятный субтип РА, резистентный к терапии.

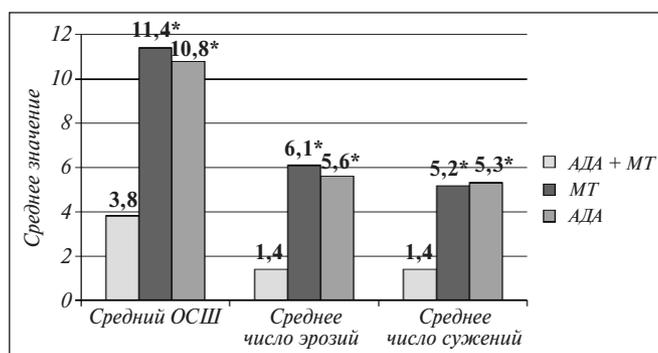


**Рис. 2.** Динамика активности РА по SDAI к 6 и 12 мес в зависимости от схемы терапии в исследовании РЕМАРКА: монотерапия МТ (n=49); МТ + ГИБП (n=81). В случае изначально хорошего ответа монотерапия н/к МТ эффективнее комбинации МТ + ГИБП. К 12 мес низкая активность или ремиссия при монотерапии МТ наблюдалась у 83,7% больных, при терапии МТ + ГИБП – у 65,5%. н/к МТ – подкожная форма МТ

ИНФОРМАЦИЯ



**Рис. 3.** Более высокая клиническая эффективность комбинированной терапии АДА + МТ по сравнению с монотерапией АДА или МТ в исследовании PREMIER [8]. \* –  $p < 0,001$  для АДА + МТ или для монотерапии одним из препаратов; \*\* –  $p < 0,05$  для АДА + МТ по сравнению с монотерапией

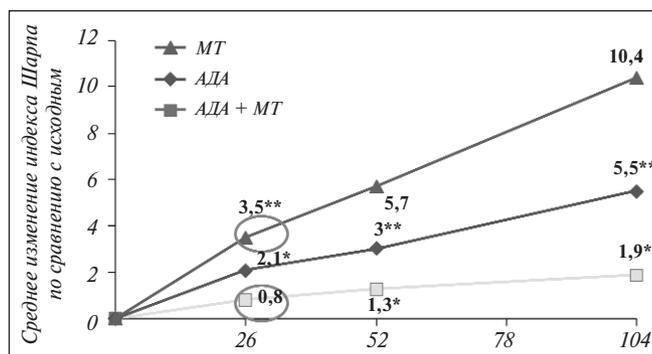


**Рис. 5.** Изменение ОСШ через 8 лет терапии [9]. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с исходными данными

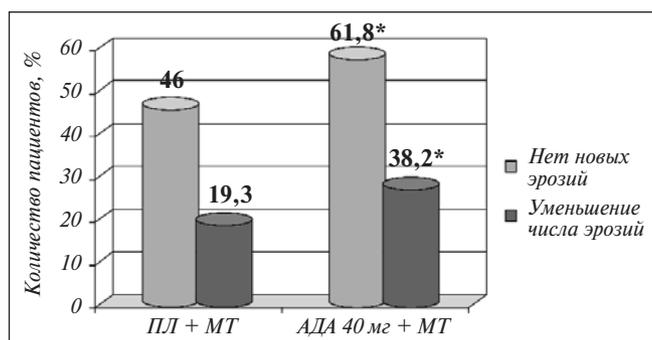
**Возможности достижения цели при отсрочке назначения ГИБП на 2 года при раннем РА**

Профессор кафедры ревматологии факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. *Н.В. Чичасова* отметила, что эффективность стратегии интенсивной терапии раннего РА для достижения цели подтверждена и результатами 2-летнего многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования PREMIER [8], включавшего больных активным РА с длительностью заболевания <3 лет. Пациенты были рандомизированы на следующие группы: получавшие монотерапию МТ (n=257), монотерапию АДА (n=274) и комбинированную терапию АДА + МТ (n=268). Число достигших ответа по всем критериям ACR (20/50/70) через 2 года лечения было достоверно больше ( $p < 0,001$ ) среди получавших комбинацию АДА + МТ, чем среди получавших монотерапию. При оценке по отдельным составляющим DAS28 (число припухших суставов – ЧПС, число болезненных суставов – ЧБС), а также при оценке утренней скованности и качества жизни по HAQ достоверно большее количество больных, получавших комбинированную терапию, по сравнению с получавшими монотерапию достигли ремиссии (рис. 3).

Профессор *Н.В. Чичасова* отметила, что комбинация АДА + МТ в течение всего «слепого» периода исследования демонстрировала совершенно определенные и достоверные



**Рис. 4.** Значимое замедление деструкции суставов при монотерапии АДА в исследовании PREMIER [8] (оценка по модифицированному методу Шарпа). \* –  $p < 0,001$  для АДА + МТ по сравнению с монотерапией МТ или АДА; \*\* –  $p < 0,001$  для АДА по сравнению с МТ



**Рис. 6.** Динамика рентгенологического прогрессирования у пациентов с РА в исследовании DE019 [10]. У 60% пациентов признаков рентгенологического прогрессирования не отмечено, у трети пациентов наблюдалось улучшение рентгенологической картины. \* –  $p \leq 0,001$  по сравнению с ПЛ

преимущества: примерно у половины больных наблюдалось стойкое подавление активности заболевания (по сравнению с монотерапией МТ или АДА). Таким образом, у каждого 2-го пациента достигнута ремиссия в течение двойного слепого периода. У пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, изменение оценки по модифицированному методу Шарпа (TSS – Total Sharp Score) продемонстрировало достоверно более медленное прогрессирование заболевания через 6 мес, 1, 1,5 и 2 года по сравнению с монотерапией. При этом на фоне монотерапии АДА наблюдалось достоверно более медленное прогрессирование заболевания, чем при монотерапии МТ (рис. 4).

Среднее изменение общего счета Шарпа (ОСШ) при проведении комбинированной терапии АДА + МТ через 2 года составило 1,9 (против 5,5 при монотерапии АДА и 10,4 при монотерапии МТ). Через 8 лет терапии, после перевода всех пациентов на комбинацию АДА + МТ (открытая фаза), среднее изменение ОСШ было достоверно ( $p < 0,001$ ) меньше в группе получавших комбинированную терапию (рис. 5). Динамика рентгенологического прогрессирования показала, что через 8 лет терапии у пациентов, изначально получавших комбинированную терапию, значение ОСШ было меньше в 2,5 раза, сужение суставной щели – в 2 раза, а число эрозий – в 5 раз по сравнению с пациентами, начавшими лечение с монотерапии МТ. В результате в 2 раза больше больных, которым изна-

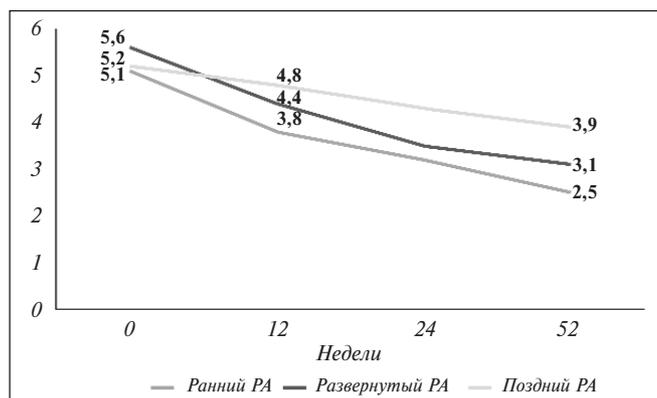


Рис. 7. Динамика индекса DAS28 у больных РА, получавших АДА + МТ

начально назначали комбинацию АДА + МТ, достигли полного контроля над заболеванием [9].

Последние данные свидетельствуют о том, что у больных, в дебюте получавших комбинированную терапию АДА + МТ, как через 2 года, так и через 10 лет лечения наблюдался лучший исход РА. Даже через 10 лет доля больных без рентгенологического прогрессирования оставалась ниже [5].

В заключение профессор *Н.В. Чичасова* подчеркнула, что при отсрочке назначения АДА на 2 года при раннем РА не удастся достичь таких результатов, как при раннем назначении этого препарата.

**Возможности достижения цели при отсрочке назначения ГИБП на 1 год при длительно текущем РА: исследование DE019 и собственный опыт**

Оптимальным сроком назначения терапии ГИБП был посвящен доклад заведующего кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) академика РАН *В.И. Мазурова*. Насколько успешно будет достигнута цель лечения у больных развернутым или длительно текущим РА при отсрочке назначения ГИБП на 1 год? Чтобы ответить на этот вопрос, докладчик проанализировал результаты долгосрочного исследования DE019 [10].

DE019 – многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, продолжительностью 52 нед, с последующим открытым периодом. Оно проводилось в 89 клиниках США и Канады. В исследование было включено 619 больных активным РА с недостаточным эффектом лечения МТ. Средний возраст участников – 57 лет, длительность заболевания – 10,9 года, число предшествующих БПВП – 2,4, исходный индекс Шарпа – 68,3 балла. Пациенты были разделены на три группы: 1-я (n=207) получала АДА в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед + МТ; 2-я (n=212) – АДА в дозе 20 мг подкожно 1 раз в неделю + МТ; 3-я (n=200) – плацебо (ПЛ) + МТ. В открытую фазу вошло 304 пациента. Первичные конечные точки: выраженность рентгенологического прогрессирования по модифицированному методу Шарпа, доля пациентов, достигших уровня ACR20, изменение физической активности за 52 нед по индексу НАD-DI. Вторичные конечные точки: доля пациентов, достигших результатов по критериям ACR50 и 70, опроснику SF-36. Данные, полученные в двойном слепом периоде, подтвердили целесообразность раннего назначения интенсивной тера-

пии у больных длительно текущим РА с использованием комбинации АДА + МТ. Отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования заболевания отмечалось у 61,8% пациентов на фоне терапии АДА + МТ и у 46% пациентов, получавших ПЛ + МТ. При этом у трети пациентов на фоне комбинированной терапии наблюдалось улучшение рентгенологической картины (рис. 6).

Подобная тенденция отмечалась и через 4 года лечения в открытом продленном периоде исследования: у 58% пациентов, исходно принимавших АДА + МТ, отсутствовало рентгенологическое прогрессирование РА. В целом комбинированная терапия способствовала уменьшению прогрессирования и проявлений РА.

Современная стратегия предусматривает лечение РА до достижения цели. Это значит, что необходимо добиться стойкой ремиссии заболевания. По данным продленной фазы исследования DE019, примерно у 60% больных с длительно текущим РА, получавших комбинацию АДА + МТ в течение первого года (двойной слепой период), достигнут полный контроль над заболеванием в течение 10 лет.

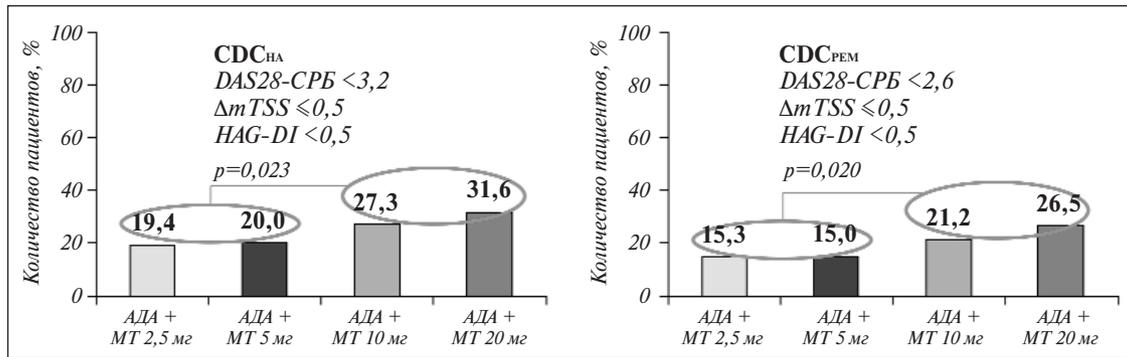
По мнению академика *В.И. Мазурова*, накопленный к настоящему времени собственный обширный исследовательский материал с участием когорты больных РА, включенных в регистр Центра терапии ГИБП, также свидетельствует об эффективности ГИБП в достижении клинической ремиссии при адекватном и своевременном ее назначении. В качестве примера докладчик привел данные собственного исследования эффективности комбинированной терапии АДА + МТ у пациентов с ранним РА, развернутым РА и поздним РА. Длительность лечения – 52 нед.

В трех группах к концу исследования продемонстрированы хорошие клинические, рентгенологические и функциональные результаты, однако цель лечения (ремиссия/низкая активность заболевания) по DAS28 на фоне комбинированной терапии достигнута у пациентов с ранним и развернутым РА, у пациентов с поздним РА удалось добиться умеренной активности заболевания (рис. 7).

В заключение профессор *В.И. Мазуров* еще раз подчеркнул, что длительность заболевания играет очень важную роль в степени ответа на проводимую терапию и в настоящее время имеется реальная возможность для достижения ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА.

**Оптимальная доза МТ в сочетании с АДА – 10 мг и 20 мг**

Второй доклад профессора *Н.В. Чичасовой* был посвящен возможности повышения эффективности комбинированной терапии МТ + АДА путем оптимизации дозы МТ. Она представила результаты исследования CONCERTO [11] – 26-недельное двойное слепое исследование III фазы в параллельных группах. Оно включало пациентов, не получавших МТ, с длительностью заболевания менее 1 года. Все пациенты были рандомизированы на четыре группы для терапии АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед (открытый режим) в комбинации с МТ в дозах от 2,5 до 20 мг 1 раз в неделю перорально (слепой режим). В 1-й группе пациенты получали МТ в дозе 2,5 мг, во 2-й – 5 мг, в 3-й – 10 мг, в 4-й – 20 мг. В последней группе дозу препарата наращивали постепенно: с 12,5 до 20 мг к 8-й неделе терапии. Поскольку это были больные ранним РА, при включении в исследо-



**Рис. 8.** Полный контроль заболевания (*Comprehensive Disease Control – CDC*) на 26-й неделе терапии [32]. Увеличение дозы МТ достоверно связано с увеличением доли пациентов, достигших CDC<sub>на</sub> ( $p=0,023$ ) и CDC<sub>рем</sub> ( $p=0,020$ ). Примерно 32% пациентов, получавших МТ 20 мг, достигли CDC<sub>на</sub>, по сравнению примерно с 20% пациентов, получавших более низкие дозы МТ. 26,5% пациентов, получавших МТ 20 мг, достигли CDC<sub>рем</sub> по сравнению с 15% пациентов, получавших более низкие дозы МТ. CDC<sub>на</sub> – низкая активность; CDC<sub>рем</sub> – ремиссия

вание, помимо параметров активности заболевания, у них учитывали параметры, которые позволяют подтвердить диагноз: наличие  $\geq 1$  эрозий в костях мелких суставов, положительный ответ на ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Первичная конечная точка: число пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексу DAS28 (СРБ)  $< 3,2$  балла на 26-й неделе в каждой группе. Вторичные конечные точки: клинический ответ по критериям ACR 20/50/70/90/100, динамика рентгенологических изменений по ОСШ, число больных без рентгенологического прогрессирования, возможность достижения ремиссии по DAS28, динамика по HAQ-DI, число пациентов с минимальным клинически значимым улучшением функции по HAQ-DI.

Согласно данным исследования, на 26-й неделе достоверно больше пациентов достигли низкой активности заболевания/ремиссии по индексам DAS28 и CDAI на более высокой дозе МТ – 10 и 20 мг/нед. При этом достоверная тенденция к улучшению зарегистрирована уже на 12-й неделе и сохранялась до конца исследования. Число пациентов без рентгенологического прогрессирования было одинаково высоким во всех четырех группах и достоверно не различалось (изменение ОСШ с начала исследования до 26-й недели  $\leq 0,5$  балла), что, по мнению профессора Н.В. Чичасовой, объясняется способностью АДА тормозить прогрессирование структурных нарушений суставов.

Результаты работы свидетельствовали о достоверной связи между увеличением дозы МТ и повышением доли пациентов, у которых достигнут полный контроль заболевания (рис. 8). Примерно у трети пациентов в группе МТ 20 мг достигнут полный контроль заболевания по показателю низкой активности и у 26,5% пациентов – по показателю клинической ремиссии.

Интересные данные получены при изучении изменения фармакокинетики АДА в разных группах. Показано, что концентрация АДА в равновесном состоянии менялась в зависимости от дозы МТ: она увеличивалась параллельно увеличению дозы МТ с 2,5 до 10 мг. Однако она не различалась при дозах МТ 10 и 20 мг. Более высокая иммуногенность отмечалась при использовании более низких доз МТ – количество больных с наличием антител к АДА было почти в 2 раза больше в первых двух группах. Параметры оценивали и по

сообщениям пациентов, которые не почувствовали разницы в дозах МТ. Значительное улучшение по HAQ-DI у пациентов отмечалось с момента начала исследования до 4-й недели и поддерживалось вплоть до его окончания. Улучшение функций, как и улучшение по DAS28, которое наступало к 8-й неделе и поддерживалось в течение всего срока исследования, не зависело от дозы МТ и, безусловно, было результатом действия АДА. Не зависела от дозы МТ и динамика ментальной (MCS) и физической (PCS) активности по SF-36, как и качество сна по MOS-SS (Medical Outcomes Study Sleep Scale) – улучшение сна отмечалось у всех пациентов начиная с 8-й недели терапии.

#### Оптимальная доза МТ в сочетании с АДА с учетом данных УЗИ: исследование MUSICA

Доклад д.м.н. Д.Е. Карамеева открылся кратким систематическим литературным обзором за 2009 г., в котором указывается, что оптимальный подход к применению МТ при РА, основанный на данных доказательной медицины, предусматривает начало терапии с перорального приема препарата в дозе 15 мг/нед с постепенным увеличением дозы на 5 мг в месяц до 25–30 мг/нед или до максимально переносимой дозы, а при недостаточной эффективности данной схемы – переход на подкожное введение [12]. Возможность повышения эффективности лечения РА с использованием низких или более высоких доз МТ в комбинации с ГИБП докладчик рассмотрел на основе результатов исследования MUSICA [13].

MUSICA – двойное слепое рандомизированное исследование в параллельных группах, в ходе которого оценивалось влияние дозы МТ на исход и ультразвуковую динамику заболевания у пациентов с тяжелым и среднетяжелым РА с предшествующей неэффективностью БПВП. В исследование было включено 309 пациентов, не ответивших на терапию МТ. Участники были разделены на две группы. Все пациенты получали АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Пациенты 1-й группы ( $n=154$ ) в комбинации с АДА применяли МТ в дозе 20 мг/нед, пациенты 2-й группы ( $n=155$ ) – МТ в дозе 7,5 мг/нед.

Достоверная разница в группах была получена только по таким показателям, как ЧПС ( $9,6 \pm 12,8$  против  $7,7 \pm 10,5$ ,  $p=0,028$ ), оценка активности заболевания врачом ( $23,7 \pm 21,3$

балла против  $19 \pm 17,4$  балла,  $p=0,035$ ). Достоверной разницы в отношении критериев ACR 20/50/70, HAQ, ЧБС, оценки боли пациентом, синовиальной гипертрофии и васкуляризации, эрозий кости не наблюдалось. Динамика HAQ-DI была аналогичной в обеих группах и сохранялась до 24-й недели. Таким образом, разница в клинических и ультразвуковых показателях эффективности лечения между более низкими и более высокими дозами МТ в комбинации с АДА оказалась незначительной. Нежелательные реакции (НР), связанные с приемом МТ, отмечались редко. При этом частота некоторых НР нарастала по мере увеличения дозы МТ, поэтому авторы исследования сделали вывод, что в комбинации с АДА следует использовать минимальные дозы МТ.

Докладчик подчеркнул, что не может полностью согласиться с этим утверждением, поскольку предварительные результаты исследования РЕМАРКА по применению разных доз МТ, вводимых подкожно, и ГИБП показывают эффективность и хороший профиль безопасности комбинированной терапии с высокими дозами МТ. Согласно данным исследования РЕМАРКА, к 12-му месяцу наблюдения больные РА, получавшие комбинированную терапию МТ в дозе 25–30 мг/нед и ГИБП, достоверно чаще достигали цели лечения (ремиссия/низкая активность заболевания) по DAS28 и SDAI, чем пациенты, принимавшие ГИБП в комбинации с МТ в дозе 10–15 мг/нед. Серьезных НР, связанных с применением МТ, не наблюдалось.

В заключение д.м.н. Д.Е. Каратеев сформулировал следующие выводы: при пероральном приеме МТ в комбинации с ГИБП доза МТ незначительно влияет на результаты терапии; при подкожном введении МТ в комбинации с ГИБП доза препарата  $>20$  мг/нед приводит к достоверно более выраженному снижению активности тяжелого РА.

Академик РАН Е.Л. Насонов согласился с мнением д.м.н. Д.Е. Каратеева и подчеркнул, что фармакологическим обоснованием клинического эффекта подкожной формы МТ является то, что ее биодоступность выше, чем таблетированной формы, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации. С учетом существенного снижения биодоступности пероральной формы МТ в дозе  $>15$  мг/нед необходимы специальные исследования, направленные на сравнение эффективности низких доз пероральной формы МТ и высоких доз подкожной формы в контексте их сравнительной эффективности в рамках комбинированной терапии с ГИБП.

#### Безопасность ГИБП: значение рекомендаций EULAR-2013

Как отметил в начале своего следующего доклада профессор Ф. Бредвилд, безопасность терапии остается ключевым фактором в лечении больных биологическими препаратами, а безопасность применения иФНОα подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, в исследовании с участием 268 пациентов с ревматическими заболеваниями анализ причин отмены иФНОα показал, что частота прекращения лечения из-за появления НР значимо не различается у препаратов этой группы [14]. Наиболее частыми НР были инфузионные реакции, инфекции, печеночная, почечная или гематологическая дисфункции, сердечно-сосудистые, неврологические и психотические нарушения, злокачественные новообразования.

Факторами риска, ассоциированными с развитием осложнений у получающих ГИБП, являются прием иммуно-

супрессоров, ГК (длительно и в высоких дозах), значимые сопутствующие заболевания, в том числе онкологические, соединительной ткани, хирургические вмешательства, пожилой возраст, контакт с больными туберкулезом, гепатит С в анамнезе, носительство гепатита [15].

В ходе обновления рекомендаций по ведению больных РА выполнен систематический обзор ряда исследований, посвященных оценке риска развития инфекционных осложнений при лечении иФНОα, таких как инфекции кожи, туберкулез и др. Согласно Кохрановскому обзору, ГИБП как класс препаратов характеризовались статистически значимо более высокой частотой развития серьезных инфекций и реактивации туберкулеза. Значимо более высокий риск развития серьезных инфекций по сравнению с контрольной группой был отмечен в группах ЦЗП и анакинры (не зарегистрирована в России) [16].

По словам профессора Ф. Бредвилда, регистры являются полезным инструментом для оценки долговременной безопасности ГИБП, включая частоту развития туберкулеза, прерывания лечения вследствие НР, влияния на течение беременности и появления злокачественных новообразований. Эти данные очень важны для планирования терапевтических мероприятий, позволяют лучше понять, как лечить больных.

Так, по данным регистра DREAM, при длительном использовании иФНОα в клинической практике частота возникновения серьезных инфекций составила 2,6 на 100 пациентов-лет [17]. Однако в других регистрах (RAVBIT, BSRBR) она оказалась более высокой (рис. 9) [18].

У пациентов с РА, получавших ГИБП, более высокий риск развития инфекций в течение года отмечался при использовании РТМ, ИНФ и ЭТЦ. Частота госпитализаций по поводу инфекций составила 17,4; 16,1 и 14,8 случая на 100 пациентов-лет, скорректированный риск – 1,37 (95% ДИ 1,2–1,55), 1,39 (95% ДИ 1,19–1,61), 1,26 (95% ДИ 1,08–1,48) соответственно [19]. Для ТЦЗ, АДА и АБЦ она равнялась 13,8; 13,8 и 12,3 случая на 100 пациентов-лет соответственно. У пациентов с РА, получающих ГИБП, риск развития Herpes zoster достоверно не отличался [20]. Таким образом, данные регистров демонстрируют различную частоту риска развития инфекций для разных ГИБП [21].

Клинические исследования подтверждают, что частота серьезных инфекций при применении иФНОα у больных РА поддерживается на одном уровне независимо от длительности терапии. Такие инфекции поддаются контролю, если своевременно проводить обследование пациента. Особое внимание должно уделяться пациентам с такими факторами риска, как возраст старше 60 лет, одновременный прием ГК и МТ.

В последнее время активно исследуется проблема возникновения злокачественных новообразований у пациентов на фоне терапии ГИБП. Установлено, что РА ассоциирован с повышенным риском возникновения лимфомы и степень этого риска коррелирует с активностью заболевания [22]. Сравнение иФНОα с другими БПВП свидетельствует о том, что риск развития злокачественных новообразований на их фоне практически одинаков, а снижение активности воспаления способствует уменьшению риска развития лимфомы. По данным шведского регистра, при псориатическом артрите (ПсА) и анкилозирующем спондилите по сравнению с РА средний риск развития лимфомы не повышен, хотя нельзя исключить увеличение риска в подгруппе пациентов с ПсА,

## ИНФОРМАЦИЯ

получающих МТ и СУЛЬФ [23]. Таким образом, повышенный риск возникновения лимфомы у пациентов с РА не связан непосредственно с данным видом лечения.

В настоящее время проведены исследования, доказавшие, что терапия иФНО $\alpha$  также не ассоциирована с увеличением риска развития венозных тромбозов [24].

В заключение профессор *Ф. Бредвилд* отметил, что для обеспечения безопасности терапии ГИБП требуется проведение тщательного скрининга больных до начала лечения для исключения инфекций, онкологических заболеваний, сопутствующих коморбидных состояний. При правильном терапевтическом подходе применение ГИБП у больных с ревматическими заболеваниями является эффективным и безопасным методом лечения.

### Иммуногенность ГИБП:

#### влияние на эффективность и безопасность терапии

В следующем докладе профессора *В.И. Мазурова* были рассмотрены вопросы иммуногенности ГИБП. Хотя применение ГИБП в сочетании с МТ открыло принципиально новые терапевтические возможности в лечении РА, в этой области остается много нерешенных вопросов. Примерно у 20–30% пациентов после лечения сохраняется активность заболевания [25]. У 30–50% больных, ответивших на терапию ГИБП, при длительном лечении отмечается снижение их эффективности [26].

Результаты исследований показали, что образование антител к иФНО $\alpha$  в ряде случаев может потенциально влиять на эффективность терапии и увеличивать риск развития НР [27].

На фоне терапии иФНО $\alpha$  отмечается увеличение количества Th17-клеток, которые обуславливают рецидив и повышение активности заболевания. Возможно, этим объясняется то, что у многих пациентов не наблюдается полный ответ на терапию иФНО $\alpha$  [28].

Иммуногенность – способность антигена вызывать иммунный ответ независимо от его иммунной специфичности – зависит не только от свойств молекулы антигена, но и от условий введения в организм и ряда дополнительных факторов. Высокой иммуногенностью обладают белки и углеводы. Нуклеиновые кислоты, липиды и другие органические вещества зачастую слабо иммуногенны и могут выступать в роли эффективных антигенов только в составе комплексных соединений. С повышением молекулярной массы растет иммуногенность. Известно, что антигеном является биополимер, генетически чужеродный для организма, который при попадании в него распознается иммунной системой и вызывает иммунные реакции, направленные на устранение антигена.

Биологические препараты (эритропоэтин, инсулин, ГИБП) – вещества белковой природы с высокой молекулярной массой, вырабатываемые живыми клетками, могут стать субстратом для выработки антител.

Иммуногенность является характерным свойством всех ГИБП и приводит к синтезу антилекарственных антител (АЛА). Нейтрализующие АЛА связываются с нефункциональной частью молекулы ГИБП, а нейтрализующие антитела – с Fab-фрагментом и могут снижать ее потенциальную способность связываться с ФНО. В целом иммунный ответ на ГИБП может повлиять на их эффективность и переносимость, включая развитие инфузионных реакций, гиперчувствительности, отсутствие клинического ответа на лечение [29].

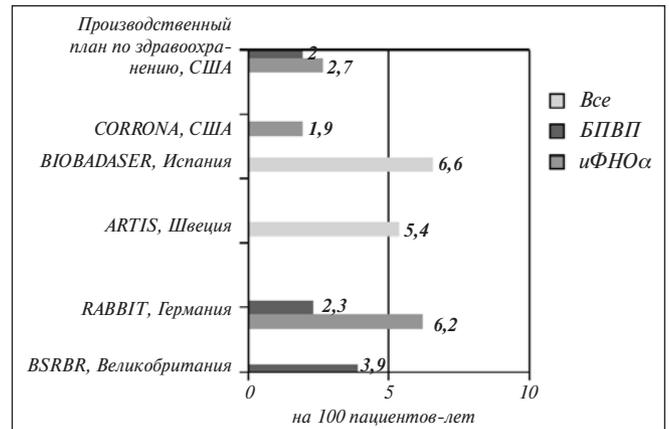


Рис. 9. Частота серьезных инфекций у пациентов с РА, получающих иФНО $\alpha$  (данные регистров) [18]

Эффективность препарата зависит от его концентрации в крови: чем выше концентрация, тем более значим клинический эффект. Например, имеются данные, что у пациентов с РА, получавших терапию ЭТЦ, имеет место достоверная связь между эффективностью лечения и содержанием препарата в сыворотке крови [30]. При исследовании клинической эффективности АДА показано, что не у всех позитивных по АЛА пациентов отмечалось снижение эффективности терапии – 62% из них продолжили лечение. Однако 14% пациентов, у которых не обнаружено АЛА, тем не менее прекратили терапию из-за неэффективности [31]. В то же время некоторые пациенты с АЛА хорошо отвечают на терапию, поскольку концентрация ГИБП в крови во многом зависит от титра АЛА, а не от их наличия или отсутствия. Концентрация ГИБП в крови в большей степени коррелирует с клинической эффективностью, чем уровень АЛА. У части пациентов причина неэффективности ГИБП не связана ни с наличием АЛА, ни с концентрацией препарата в крови.

Как уже отмечалось, МТ – основной препарат для лечения РА. Терапия ГИБП в сочетании с МТ обеспечивает длительное поддержание достигнутого эффекта. Влияние МТ на образование антител носит дозозависимый характер. По данным исследований, у пациентов с РА, ПсА при высоких дозах препарата ( $\geq 22,5$  мг/нед) отмечается более низкая концентрация АЛА, чем при использовании дозы 5–10 мг [32]. Механизм влияния МТ на фармакокинетику ГИБП заключается в снижении образования нейтрализующих АЛА, влиянии на их клиренс.

Данные о влиянии на клиническую эффективность терапии ГИБП перекрестной иммуногенности ГИБП неоднозначны. Антитела к одному иФНО $\alpha$  могут влиять или не влиять на риск проявления иммуногенности к другим препаратам этой группы после перехода на другую схему терапии. Наличие антител к ИНФ, например, не означает появления антител к АДА. Поэтому при недостаточной эффективности первого иФНО $\alpha$  целесообразно назначение другого ГИБП.

Еще один важный вопрос терапии ГИБП – появление иммуногенности при длительном приеме препаратов. Анализ данных регистров показывает, что через 1 год частота случаев прекращения терапии одинакова для ЭТЦ, АДА, ИНФ, а через 3–4 года она несколько выше для ИНФ.

Таким образом, влияние антител к ГИБП на их клиническую эффективность не имеет достаточной доказательной базы и в настоящее время не может быть признано критерием выбора препарата. Решения о выборе ГИБП должно основываться на данных о его клинической эффективности и безопасности, полученных в рандомизированных клинических исследованиях и реальной клинической практике.

#### Результаты внедрения принципов Т2Т в России

Профессор кафедры терапии № 1 СЗГМУ им. И.И. Мечникова д.м.н. *А.М. Ли́ла* рассказал о внедрении в российскую практику принципов концепции Т2Т. В соответствии с этой концепцией основной терапевтической целью лечения РА является достижение клинической ремиссии. При длительном течении заболевания альтернативной целью может стать низкая активность заболевания.

Независимой маркетинговой компанией «Астон Консалтинг» при непосредственном участии АРР проведено исследование результатов внедрения концепции Т2Т в России. Задача исследования – оценить изменения, произошедшие в практике лечения РА в 30 ведущих центрах страны с 2010 по 2013 г. Анализ эффективности и особенностей лечения, отношения врачей к информированию взрослых пациентов о РА, его диагностике и терапии проводили на основании результатов опроса врачей.

В исследование было включено 568 пациентов в 2010 г. и 507 в 2013 г. Умеренная степень активности РА отмечена в 46% случаев, высокая – в 30–34%.

Прерывание лечения из-за отсутствия препаратов в 2010 г. имело место в 80% случаев, в 2013 г. – в 87%, из-за НР – в 80% случаев, нарушение схемы применения препаратов по вине пациента в 2010 г. зафиксировано в 50% случаев, в 2013 г. – в 63%.

Частота визитов пациентов и частота назначений визитов врачом практически совпадали, что свидетельствует о заинтересованности больных в лечении. Частота назначений повторных рентгенологических исследований увеличилась, поскольку теперь их рекомендуется проводить 1 раз в 6, а не в 12 мес. В 2010 г. повторное рентгенологическое исследование 1 раз в 6 мес проводили в 10% случаев, в 2013 г. – в 17%, 1 раз в 12 мес – в 83 и 70% соответственно. «В этом вопросе необходимо придерживаться территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, учитывая индивидуальные особенности течения заболевания у конкретного пациента», – отметил профессор *А.М. Ли́ла*.

Была оценена частота осмотра суставов и использования DAS28 для контроля за течением заболевания в 2010 и 2013 гг. Первый показатель составил 93 и 93% соответственно, второй – 77 и 87%. Однако профессор *А.М. Ли́ла* считает, что в клинической практике эти цифры могут быть в 2 раза ниже.

Согласно данным опроса, проведенного в 2013 г., 100% врачей считают важным обучение пациентов, информирование их о механизме развития и терапии РА, необходимых обследованиях и др. Частота таких бесед с больными во время визита к врачу составила 70%. Отмечено, что в 2013 г. по сравнению с 2010 г. снизилось число применяемых НПВП – 88% против 94%, а также БПВП – 83% против 93%. В 2013 г. назначение системных ГК сократилось на 15%, но увеличилась доля локальных ГК (31 против 27%). Использование

в терапии ГИБП увеличилось с 7,6 до 10%. Врачи по-прежнему назначают пациентам БПВП – МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ, комбинации МТ с другими БПВП. В 2013 г. в 2 раза повысилась доля применения комбинаций МТ с ГИБП.

Поскольку с 2010 по 2013 г. врачи стали чаще ставить в качестве целей терапии достижение низкого уровня активности заболевания, клинической ремиссии, отсутствие болезненных суставов и поддержание/улучшение уровня повседневной активности, число пациентов, у которых цели терапии были успешно достигнуты, увеличилось (до трети от всех пациентов). При этом 50% врачей утверждали, что все их пациенты в 2013 г. смогли получить ГИБП в достаточном объеме.

Профессор *А.М. Ли́ла* представил также результаты лечения больных РА в Городской в клинической ревматологической больнице № 25 Санкт-Петербурга. В 2014 г. 89 пациентам был поставлен диагноз РА и назначена терапия БПВП. Через 3 мес назначали повторный осмотр. Повторно осмотрено 39 больных, из них рекомендации соблюдали 35. Через 3 мес на повторный прием пришли 17 пациентов, через 6 мес – 20, а на 1-й прием – 10; спустя 9 мес – 14 пациентов, а на 1-й прием – 8. У 24% пациентов отмечена неэффективность БПВП. Снижение индекса DAS28 наблюдалось в 75,9% случаев, повышение – в 17,2%.

Анализ, проведенный Центром ГИБП СЗГМУ им. И.И. Мечникова, демонстрирует увеличение в последние годы частоты применения МТ в терапии РА. Назначение ГИБП приводит к снижению активности заболевания. Основными причинами переключения на другой ГИБП являются неэффективность и инфузионные реакции. Высокая частота случаев неэффективности, инфузионных реакций наблюдалась при применении ИНФ (таких пациентов переводили на терапию РТМ), низкая частота неэффективности – при терапии АДА, АБЦ, ЭТЦ.

#### Внедрение мониторинга больных РА в Москве: результаты регистра МЕРА

Главный внештатный специалист-ревматолог Департамента здравоохранения Москвы, профессор кафедры ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования, заведующий Московским городским ревматологическим центром, д.м.н. *Е.В. Жильев* стоял у истоков создания Московского единого регистра артритов (МЕРА). С самого начала создатели регистра МЕРА преследовали разнообразные цели – административные, научные и медицинские. Основными задачами были оценка эффективности и безопасности терапии ГИБП, поиск предикторов эффекта и безопасности, оптимизация использования препаратов, планирование и учет расходов ГИБП, контроль качества медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями.

На 30 декабря 2014 г. в регистр было включено 315 пациентов (70% всех зарегистрированных пациентов, получающих ГИБП по поводу РА). Более 1 визита зарегистрировано у 131 пациента (41,6% больных, включенных в регистр). Среди пациентов с РА, получавших ГИБП, половина не применяли МТ. Самой распространенной дозой препарата – 10 мг (16,7% больных). МТ в дозе 15 мг принимали 14,4% больных, 20 мг – 8%. Среди пациентов, получающих МТ, 60% применяли его перорально, 24% – подкожно, а 16% – внутримышечно. Практически треть пациентов, у которых

## И Н Ф О Р М А Ц И Я

средний срок использования ГИБП составлял около 3 лет, получали ГК в дозе 10–15 мг/сут в пересчете на преднизолон. При анализе эффективности ГИБП отмечено, что цели лечения не достигнуты во всех группах.

Была выделена группа пациентов (n=131), которые уже получают или планируют получить ГИБП по поводу РА и которые посетили врача более 1 раза, для изучения динамики их состояния за определенное время. Критериями включения являлись диагноз РА, установленный на основании критериев ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Между первым и последним визитами в среднем прошло 400 дней.

Среди пациентов 18 не получали ГИБП, 113 уже получали ГИБП. У 9 из них терапия ГИБП была отменена по разным причинам. В основном среди используемых ГИБП преобладали ИНФ (34% пациентов), АДА (21%), относительно меньше пациентов получали ЭТЦ и ТЦЗ (12%). Средняя доза МТ составила  $6,26 \pm 7,25$  мг, стандартизированная доза НПВП –  $340 \pm 408$  мг. Текущая доза ГК в пересчете на преднизолон –  $1,77 \pm 3,25$  мг.

В ходе работы зафиксирована достоверная динамика всех показателей активности в обеих группах. По всем показателям, включая лабораторные, субъективные, определяемые врачом, у всех пациентов отмечено значительное улучшение состояния. Количество пациентов, достигших целевого уровня активности, увеличилось с 5,6 до 38,9% среди не получавших ранее ГИБП и с 28,3 до 55,7% среди ранее получавших эти препараты. Замены ГИБП имели место у 43 (38,1%) пациентов.

В заключение профессор *Е.В. Жилев* отметил, что увеличение эффективности терапии ГИБП в реальной клинической практике возможно путем своевременной замены препарата при его недостаточной эффективности. В качестве резерва для повышения результативности лечения можно рассматривать сохранение и оптимизацию терапии БПВП у больных РА, уже получающих ГИБП.

## З а к л ю ч е н и е

Представленные экспертами данные международных и российских рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что рациональное применение МТ и ГИБП позволяет достичь цели терапии (ремиссии/низкой активности заболевания) у пациентов как с ранним, так и с длительно текущим РА. Весьма перспективными подходами, позволяющими вызвать индукцию ремиссии при активном РА, считаются агрессивная монотерапия МТ (подкожное введение) и ранняя комбинированная терапия АДА + МТ. Согласно результатам исследований, при раннем назначении комбинации АДА + МТ у больных РА в 2 раза чаще достигается ремиссия или низкая активность заболевания, чем при монотерапии. Своевременное применение комбинации АДА + МТ способствует длительному, не менее 10 лет, контролю заболевания. АДА отличается благоприятным профилем безопасности и может применяться после предшествующей неэффективной стандартной терапии или после других ИФНОα. Применение АДА способствует уменьшению выраженности проявлений заболевания, замедлению структурного поражения суставов и в итоге достижению ремиссии РА.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Keystone EC, Breedveld FC, van der Heijde D, et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):5–14. doi: 10.3899/jrheum.130543. Epub 2013 Nov 15.
2. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
4. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22–32. doi: 10.1002/art.27227.
5. Keystone EC, van der Heijde D, Kavanaugh A, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1487–97. doi: 10.3899/jrheum.120964. Epub 2013 Jul 1.
6. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: findings from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014 Oct;41(10):1922–34. doi: 10.3899/jrheum.131238. Epub 2014 Aug 15.
7. Emery P. Why is there persistent disease despite biologic therapy? Importance of early intervention. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):115.
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26–37.
9. Breedveld FC, Keystone E, van der Heijde D, et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes than with either monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: 8-year results of an open-label extension of a phase 3 trial. ACR, 2011. Poster 1231.
10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1400–11.
11. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO Trial. EULAR, 2013.

Abs. OPO067.

12. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1094–9. doi: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
13. Kaeley G. Impact of Methotrexate Dose Reduction upon initiation of adalimumab on clinical and ultrasonographic parameters in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. *ACR*, 2013. Abs. 2686.
14. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, et al. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- $\alpha$  agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:862969. doi: 10.1155/2014/862969. Epub 2014 Jul 8.
15. Selmi C, Ceribelli A, Naguwa SM, et al. Safety issues and concerns of new immunomodulators in rheumatology. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Mar;14(3):389–99. doi: 10.1517/14740338.2015.993605. Epub 2014 Dec 18.
16. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
17. Kievit W, Fransen J, Adang EM, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):196–203. doi: 10.1093/rheumatology/keq325. Epub 2010 Nov 14.
18. Curtis JR, Jain A, Askling J, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Aug;40(1):2–14.e1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.003.
19. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Comparative Safety Of Biological Agents Among Medicare Rheumatoid Arthritis Patients. *ACR*, 2013. Abs. 2319.
20. Yun H, Xie F, Delzell ES, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 May;67(5):731–6. doi: 10.1002/acr.22470.
21. Accort NA, Bonafede M, Collier D. A retrospective database analysis describing recurrent infection risk among patients using TNF inhibitors, other biologic DMARDs and non-biologic DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:476–7.
22. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immunemediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1863–9. doi: 10.1136/ard.2008.102103. Epub 2009 Jan 15.
23. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1282–90. doi: 10.1002/art.38339.
24. Davies R, Galloway JB, Watson KD, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct;70(10):1831–4. doi: 10.1136/ard.2011.153536. Epub 2011 Jul 22.
25. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Oct;5(10):531–41. doi: 10.1038/nrrheum.2009.182.
26. Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):178–80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60792-3. Epub 2009 Jun 26.
27. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Mar–Apr;21(2):241–8.
28. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF $\alpha$  blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1741–8.
29. Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Jun;1(6):457–62.
30. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):88–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200184. Epub 2011 Sep 12.
31. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011 Apr 13;305(14):1460–8. doi: 10.1001/jama.2011.406.
32. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1914–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.