

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Е.В. Митенко<sup>1</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Т.Ю. Поляева<sup>1</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Результаты ретроспективного наблюдательного исследования эффективности и безопасности адалимумаба у больных ювенильным артритом и увеитом

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 31.10.11 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

В статье представлены результаты ретроспективного наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности адалимумаба у 67 больных ювенильным артритом и ювенильным артритом с поражением глаз, рефрактерным к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение генно-инженерного биологического препарата — адалимумаба: уже к 4-й нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8-й нед зарегистрирована ремиссия увеита в 45% (27/61) пораженных глаз, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: скорость оседания эритроцитов, сывороточная концентрация С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, ревматоидный увеит, адалимумаб.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частая ревматическая болезнь у детей, характеризующаяся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. Хроническое, неуклонно прогрессирующее, течение ювенильного

артрита приводит к быстрому развитию инвалидизации больных, снижению качества их жизни, социальной и психологической дезадаптации [2, 3]. Достижение контроля над болезнью представляется возможным только благодаря патогенетической терапии, направленной на различные механизмы его развития [4–6].

E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, E.V. Mitenko<sup>1</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, A.M. Chomakhidze<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, T.Y. Polyayeva<sup>1</sup>, A.N. Fetisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

## Results of retrospective observational study of adalimumab safety and efficacy in patients with juvenile arthritis and uveitis

The article contains results of retrospective observational study of adalimumab safety and efficacy in 67 juvenile arthritis and juvenile arthritis with eye involvement patients refractory to classical immunosuppressive treatment. It also contains a description of a recombinant biological medication — adalimumab: already on the 4th week of treatment acute inflammatory changes in the affected joints were relieved, joint motion range fully recovered; by the week 8 — full remission of the uveitis was reported in 45% of affected eyes (27/61), normalized disease activity lab parameters such as ESR, serum C-reactive protein.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, rheumatoid uveitis, adalimumab.

В основе патогенеза ревматоидного и ювенильного ревматоидного артритов лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы. Огромную роль в развитии патологического воспалительного процесса играют цитокины [1]. Особое место в иммунопатогенезе занимает фактор некроза опухолей альфа (ФНО  $\alpha$ ) [2]. ФНО  $\alpha$  обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь фундаментальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) [4]. Таким образом, блокирование эффектов ФНО  $\alpha$  является эффективным методом антиревматической терапии. На сегодняшний день существуют 3 основных блокатора ФНО  $\alpha$ : инфликсимаб — химерное (75% человеческого белка и 25% — мышиноного) моноклональное антитело, этанерцепт — комбинированный белок, состоящий из человеческого растворимого рецептора Р75 ФНО  $\alpha$ , соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1, и адалимумаб — человеческое моноклональное антитело.

Адалимумаб представляет собой IgG1 рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК технологии и соединяется с р55 и р75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО  $\alpha$ . Адалимумаб может вызывать активацию комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО  $\alpha$ . Препарат не связывается и не блокирует лимфотоксин (ФНО  $\beta$ ), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводится подкожно один раз в 2 нед, период его полураспада составляет 2 нед.

В результате лечения антителами к ФНО  $\alpha$  у пациентов с ревматоидным артритом снижается сывороточная концентрация С-реактивного белка, ИЛ 6 и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Адалимумаб отличается от других ингибиторов ФНО  $\alpha$ . Во-первых, он представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, что обуславливает низкую иммуногенность и снижение частоты аллергических реакций. Во-вторых, его метод введения и режим дозирования удобны для большинства пациентов, и он может использоваться в амбулаторных условиях. В отличие от этанерцепта адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО  $\alpha$ .

Адалимумаб разрешен к применению в США (FDA, декабрь 2002) и странах Западной Европы (ЕМЕА, сентябрь 2003), а в начале 2007 г. зарегистрирован в России. В настоящее время адалимумаб разрешен к применению в 67 странах мира. Основное показание для назначения адалимумаба — тяжелый и умеренно тяжелый ревматоидный артрит. Препарат также применяется для лечения анкилозирующего спондилита, псориаза, псориазического артрита и ювенильного идиопатического артрита.

Контролируемые клинические испытания показали, что адалимумаб при еженедельном подкожном введении эффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоидным и псориазическим артритом [6–9], а также у детей с ювенильным идиопатическим артритом

[10–13]. Длительные исследования продемонстрировали продолжительную эффективность адалимумаба при лечении ревматоидного артрита. Безопасность адалимумаба была сравнима с другими анти-ФНО препаратами (инфликсимаб, этанерцепт) [7, 10, 11, 14–17]. Также была показана высокая эффективность препарата при ревматоидном увеите у детей [12, 18–21].

Учитывая данные исследований, необходимость внедрения новых генно-инженерных препаратов для лечения ЮИА и ЮИА с поражением глаз в практику российских детских ревматологов, в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения адалимумабом у детей с тяжелым рефрактерным ювенильным идиопатическим артритом, а также ЮИА с поражением глаз.

В данное ретроспективное наблюдательное исследование были включены пациенты с олиго- и полиартикулярными вариантами ЮИА и больные ЮИА с поражением глаз, лечившиеся адалимумабом с июля 2008 г. по январь 2011 г. Во всех случаях применение адалимумаба было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Перед началом лечения родители детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие.

В исследование было включено 67 детей (44 девочки и 23 мальчика) в возрасте 10 (3;16) лет (Me [25; 75]) (табл. 1). Средняя длительность болезни до назначения адалимумаба составляла 6,7 (4; 16) лет. Диагноз ЮИА устанавливался на основании диагностических критериев ILAR (International League of Associations for Rheumatology) [1].

У всех больных, лечившихся адалимумабом, проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Контроль уровня гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ, концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз в сыворотке крови осуществлялся 1 раз в 2 нед. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли ежемесячно. Контроль клинического анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

Ежемесячно определялось число припухших, болезненных суставов, суставов с нарушением функции, также проводился контроль активности увеита.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии

**Таблица 1.** Характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом и больных ювенильным идиопатическим артритом с увеитом, включенных в исследование

Показатель	Значение (n = 67)
Девочки/мальчики	44/23
Возраст, годы	10 (3; 16)
Дети в возрасте от 3 до 13 лет	39 (58%)
Дети в возрасте от 14 до 18 лет	28 (41%)
Длительность заболевания, годы	6,7 (2; 16)

ревматологов (АКР педи) — АКР30, АКР50, АКР70, АКР90. Эти критерии учитывают следующие показатели: оценку пациентом (родителями) общего состояния здоровья, оценку врачом активности болезни с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), функциональную способность по CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), число суставов с активным артритом, число суставов с нарушением функции (ограничением движений) и СОЭ.

Основным показателем эффективности проводимой терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии болезни. Неактивная фаза болезни устанавливалась в случае отсутствия активного синовита и увеита, нормальных показателей СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, а также отсутствия активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных мес.

На момент начала терапии у большинства детей суставной синдром носил полиартикулярный характер (табл. 2). У 37 (55%) пациентов отмечался увеит, из них у 24 (65%) —

двусторонний, у 13 (35%) — односторонний увеит. Высокая клиническая активность болезни сопровождалась общей воспалительной реакцией. В клиническом анализе крови у 85% (57) больных наблюдалась гипохромная анемия, у 65% (44) — нейтрофильный лейкоцитоз, у 71% (48) детей — тромбоцитоз. Медиана показателя СОЭ превышала нормальные значения в 3 раза, а сывороточной концентрации СРБ — в 9 раз (см. табл. 2).

Таким образом, на момент начала терапии у пациентов был активный суставной синдром, активный или вялотекущий увеит, высокие лабораторные показатели активности болезни и нарастающая инвалидизация.

**Предшествующая терапия.** До начала лечения адалимумабом всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах.

В связи с наличием тяжелого суставного синдрома, а также развитием увеита в дебюте болезни, по месту жительства в территориальном медицинском учреждении 54% (21) детей был назначен преднизолон для орального приема в дозе от 10 до 20 мг/сут, все пациенты лечились пульс-терапией метилпреднизолоном в дозе 10–20 мг/кг массы тела на введение. До начала лечения адалимумабом 50 (75%) больным проводились внутрисуставные и парабульбарные инъекции глюкокортикоидов кратностью от 1 до 10 раз в год, 37 (55%) больным — местная терапия увеита, 33 (49%) — антиФНО-терапия инфликсимабом, 4 (5,9%) — анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Также все дети лечились нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

**Фоновая терапия.** Адалимумаб назначался на фоне приема иммунодепрессантов (табл. 3), доза которых оставалась стабильной не менее чем 3 мес.

**Схема введения адалимумаба.** Адалимумаб вводился подкожно 1 раз в 2 нед в дозе 40 мг на инъекцию.

Анализ эффективности лечения осуществлялся через 1 мес — у 64 детей, 3 и 6 мес — у 60, 9 мес — у 59 и через 12 мес — у 58 пациентов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Изменения количественных признаков в ходе лечения оценивали с помощью теста сопряженных пар Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение адалимумабом обеспечивало статистически достоверную и выраженную положительную динамику клинических и лабораторных показателей активности болезни.

Уже к 4-й нед лечения статистически значимо уменьшилось число суставов с активным артритом (с 8 (4; 14) исходно до 4 (1; 14) через 4 нед лечения;  $p < 0,01$ ). К 12 мес число суставов с активным артритом уменьшилось до 0 ([0; 3],  $p < 0,001$ ) (рис. 1). Такая же тенденция отмечалась со стороны суставов с нарушением функции, число которых статистически значимо сократилось через 4 нед (рис. 2). К 12 мес наблюдения медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 9 раз ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2.** Клиническая характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

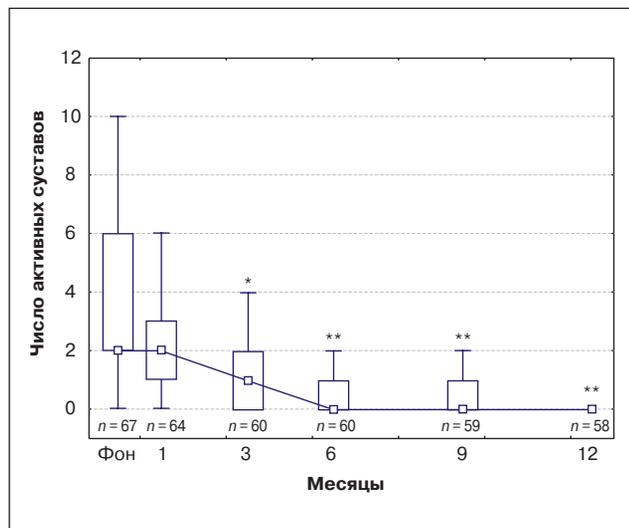
Показатель	Пациенты (n = 67)
Вариант ЮИА	
Олигоартикулярный	23
Полиартикулярный (РФ-; РФ+)	30
Энтезитный артрит	11
Системный ЮИА, без системных проявлений	3
Наличие увеита	37 (55%)
двусторонний	24 (65%)
односторонний	13 (35%)
Число пораженных глаз	61
СОЭ, мм/ч	30 (23; 55)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	560 (425; 600)
Гемоглобин, г/л	94 (89; 99)
СРБ, мг%	9,5 (5; 23)

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; РФ — ревматоидный фактор.

**Таблица 3.** Характеристика фоновой терапии у больных ювенильным идиопатическим артритом на момент включения в исследование

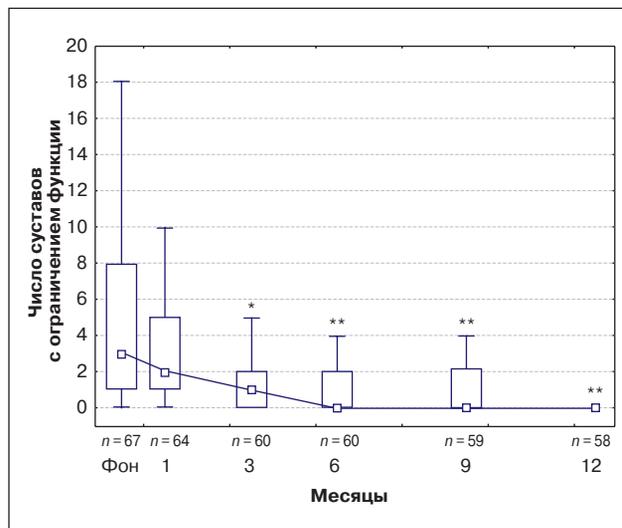
Препарат	Доза (Ме [25; 75])	Пациенты n = 67
Метотрексат, мг/м <sup>2</sup> /нед	20 (15; 25)	55
Циклоспорин, мг/кг/сут	4 (4; 4)	29
Преднизолон, мг/сут	10 (5; 12)	31
Нестероидные противовоспалительные препараты	–	67
Парабульбарные инъекции ГК	–	37
Местное лечение увеита	–	37

**Рис. 1.** Динамика числа суставов с активным артритом у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом

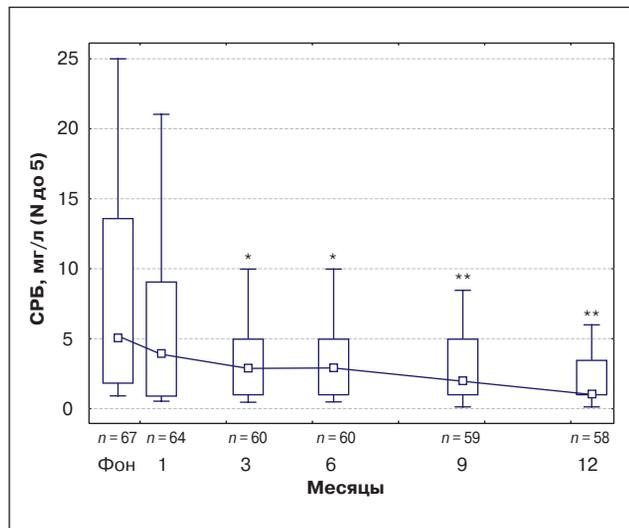


Примечание. Здесь и далее: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

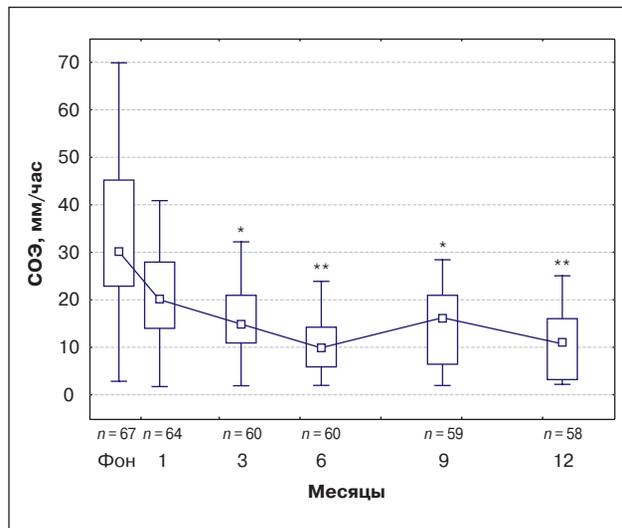
**Рис. 2.** Динамика числа суставов с нарушением функций у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом



**Рис. 3.** Динамика сывороточной концентрации С-реактивного белка у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом



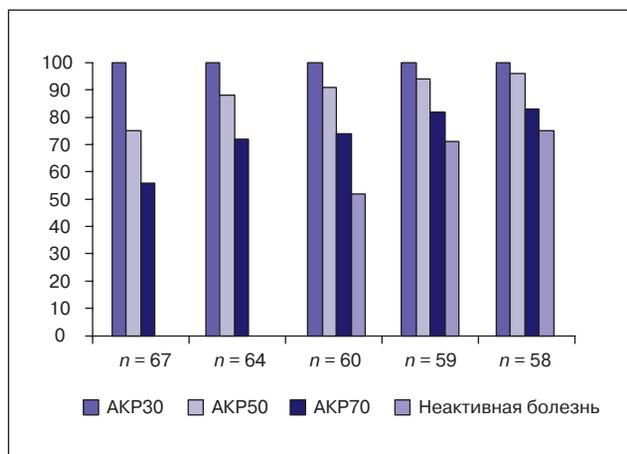
**Рис. 4.** Динамика скорости оседания эритроцитов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом



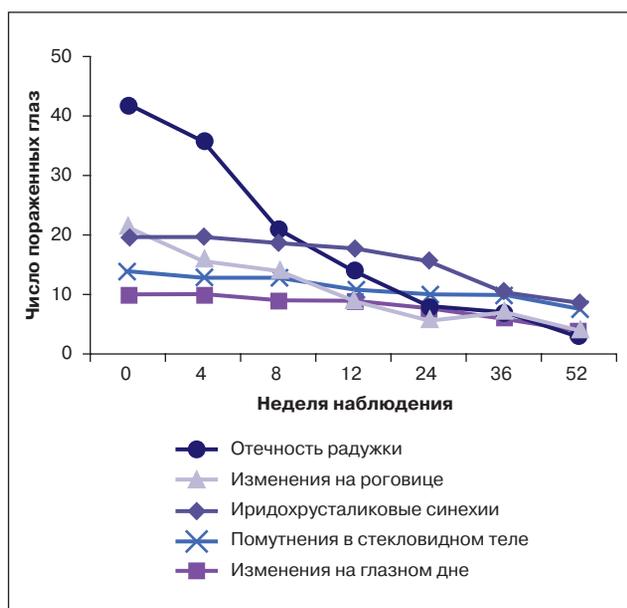
Наряду с уменьшением числа суставов с активным артритом, а также суставов с ограничением функции, у больных, включенных в исследование, наблюдалось значительное улучшение функциональной способности пораженных суставов (см. рис. 2). Уже через 4 нед от начала лечения адалимумабом индекс функциональной недостаточности по опроснику SNAQ достоверно уменьшился с 2,0 (1,3; 2,75) до 1,0 (0,6; 1,4),  $p < 0,001$ . Терапия адалимумабом также повлияла на лабораторные показатели активности заболевания. На фоне лечения отмечено статистически значимое повышение уровня гемоглобина, снижение числа тромбоцитов, СОЭ, сывороточной концентрации СРБ и нормализация этих показателей через 12 нед наблюдения (рис. 3, 4).

Анализ эффективности лечения адалимумабом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов показал, что через 4 нед терапии 30%-е улучшение было зарегистрировано у 100% больных, 50%-е улучшение — у 75%, а 70%-е улучшение — у 56% пациентов. После 12 нед терапии 30%-е улучшение — у 100%, 50%-е улучшение — у 88%, 70%-е улучшение — у 72% детей. Через 24 нед терапии 30%-е улучшение было зарегистрировано у 100% больных, 50%-е — у 91%, а 70%-е — у 74% пациентов; у 52% детей зафиксирована фаза неактивной болезни, у 75% больных к 52-й неделе терапии отмечалась ремиссия болезни (рис. 5). До назначения адалимумаба конъюнктивальная инъекционная глазная инфекция была выявлена в 83% (51/61), отечность

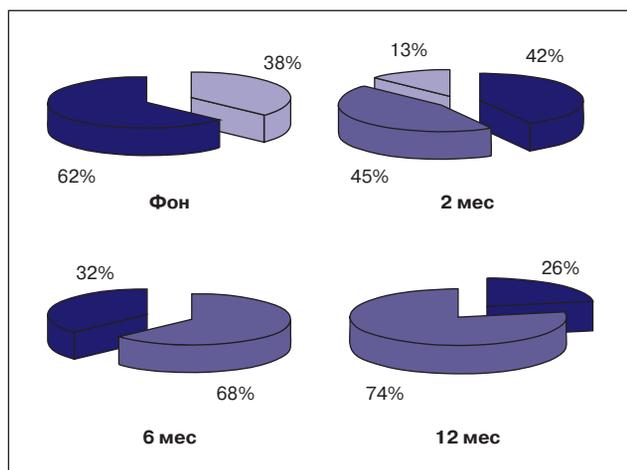
**Рис. 5.** Улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов у больных ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся адалимумабом



**Рис. 6.** Динамика показателей активности увеита на фоне лечения адалимумабом (критерии Hogan M.J.) (число пораженных глаз — 61)



**Рис. 7.** Эффективность адалимумаба при ревматоидном увеите (n = 37, число пораженных глаз — 61)



радужки — в 41% (25/61), преципитаты на роговице — в 36% (21/61), очаги воспаления в хрусталике — в 16% (10/61), отечность диска зрительного нерва — в 24% (15/61) пораженных глаз. Через 8 нед терапии полностью купировались конъюнктивальная инъекцированность, отечность радужки и диска зрительного нерва в 45% (27/61) пораженных глаз. Преципитаты на роговице исчезли в 42% (26/61), воспалительные изменения в хрусталике — в 13% (8/61) пораженных глаз. На фоне терапии улучшение зрительной активности было отмечено в 43 из 61 пораженных глаз, острота зрения оставалась без изменений в 18 глазах. Дексаметазон в каплях отменили 34% (13/37) пациентов, НПВП в каплях — 39% (15/37) детей, доза дексаметазона в каплях снижена у 81% (30/37) больных. Обострение увеита сохранялось в 13% (8/61), подострое течение — в 42% (26/61), ремиссия отмечена в 45% (27/61) пораженных глаз. Через 24 нед лечения адалимумабом обострений увеита не было зарегистрировано ни у одного ребенка, подострое течение процесса сохранялось лишь в 32% (20/61) глаз, ремиссия ревматоидного увеита зарегистрирована в 68% (41/61) пораженных глаз (рис. 6, 7). Таким образом, лечение адалимумабом оказало положительное влияние не только на активность суставного синдрома и лабораторные показатели, но и на активность увеита. Оценка безопасности проводилась по зарегистрированным нежелательным явлениям, лабораторным показателям, на основании результатов физикального обследования (оценка жизненно важных показателей: АД, ЧСС), данных ЭКГ.

Нежелательные явления оценивались у всех пациентов, включенных в исследование и получивших как минимум одну инъекцию препарата.

В целом, лечение адалимумабом хорошо переносилось, и большинство нежелательных явлений были легкими по степени тяжести, обратимыми и не ограничивающими курс лечения. Инъекционные реакции (т.е. возникавшие во время введения препарата и зарегистрированные в течение последующих 24 часов) — у 47 пациентов из 67, и гиперемия в месте инъекции — у 25 из 67 больных. Нежелательные явления со стороны лабораторных показателей также не были зарегистрированы.

В ходе наблюдения клинически значимых изменений в жизненно важных функциях (диастолического и систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений) изменений показателей ЭКГ не отмечено. Ни у одного из пациентов лечение адалимумабом не было прекращено из-за недостаточного терапевтического ответа.

Таким образом, профиль безопасности адалимумаба у детей, включенных в исследование, был удовлетворительным. Нежелательные явления были представлены местной реакцией кожи в месте инъекции. В ходе применения адалимумаба летальных исходов не было, отмены препарата по причине развития нежелательных явлений также не отмечалось.

Зарегистрирован 1 случай прекращения лечения по причине развития нежелательных явлений — подозрение на очаговый туберкулез легких. Больной был направлен на дообследование для решения вопроса о тактике даль-

# Хумира помогает ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ЮИА) ДОСТИЧЬ ВЫРАЖЕННОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ

# Я играю сбуду играть

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА

Регистрационный номер: ЛО-002432 от 10.03.2008  
Международное непатентованное название: АДАЛИМУМАБ  
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав: 0,8 мг раствора адалимумаба – активное вещество; адалимумаб – 40 мг

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, генерирующее последовательность которого идентична IgG1 человека. Фармакодинамика. У больных ревматоидным артритом Хумира вызывает быстрое снижение уровней острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов) и сверхострых уровней цитокина (ИЛ-1). Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матричных металлопротеиназ (ММР-1 и ММР-3), вызывающих ремоделирование тканей, которые лежат в основе разрушения хряща. Субъект группы. Тяжелые люди. Возраст оказывает минимальное влияние на kinetics адалимумаба. Дети. Адалимумаб не изучался у детей. Пол, раса. Различий показателей фармакокинетики (с поправкой на массу тела) у пациентов разного пола и расовой принадлежности не выявлено. Генетичность и почечная недостаточность. Сведений о фармакокинетике адалимумаба у больных с нарушением функции печени или почек нет.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом);
  - Активный периферический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом);
  - Активный анкилозирующий спондилит;
  - Болезнь Крона (среднетяжелый или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба.
- Хронической болезнью горла (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или дотерапия и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.
- Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Иммуносупрессивная терапия с адалимумабом или любым его вспомогательным компонентом;
  - Беременность;
  - Период лактации;
  - Детский возраст до 13 лет, кроме пациентов от 13 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом;
  - Идиопатические заболевания, в том числе туберкулез;
  - Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA.
- Средней тяжести с преобладающей анамнезом и обострением.

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Исфекции. При лечении блокаторами ФНО, включая Хумиру, наблюдались серьезные инфекции, редкие случаи туберкулеза и оппортунистические инфекции. Во многих случаях серьезные инфекционные процессы развивались у больных, получающих сопутствующую иммуносупрессивную терапию. Ревматоидный артрит сам по себе предрасполагает к развитию инфекционных осложнений. 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. Как и при лечении другими блокаторами ФНО, до, во время и после терапии Хумирой следует контролировать наличие признаков инфекции, включая туберкулез. В случае развития любой инфекции на фоне терапии Хумирой больные должны находиться под тщательным наблюдением. В серьезных случаях лечение Хумирой следует прекратить. Оно может быть возобновлено только после того, как будет достигнут контроль инфекции. Лечение. При применении блокаторов ФНО может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (ВНВ) у инфицированных пациентов-носителей этого вируса. Вопрос о назначении нуклеозидной терапии блокаторами ФНО должен решаться с учетом возможного риска для пациента. Недостаточная осведомленность. 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, получающих 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. Однако имеются данные о повышенном риске развития новообразований, чтобы исключить возможный риск развития лимфомы или других злокачественных опухолей у больных, получающих блокаторы ФНО. Необходимо соблюдать особую осторожность при лечении больных с Хумирой у таких пациентов.

### МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Аллергические реакции в клинических исследованиях. Серьезные аллергические реакции на фоне применения Хумиры встречались редко. У больных возникновение аллергических реакций надо немедленно прекратить терапию Хумирой и назначить соответствующее лечение. Контакт или контакт латекса, который может вызвать тяжелую аллергическую реакцию у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. Туберкулез и другие оппортунистические инфекции. Перед началом лечения Хумирой врач должен тщательно обследовать для исключения активного или неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо собрать подробный анамнез, в том числе выявить наличие контактов с больными активными туберкулезом, и, учитывая, проводился ли им/проводится ли иммуносупрессивная терапия. Следует провести серологическое исследование (напрямую, рентгенографно) органов грудной клетки или туберкулиновый проб). Необходимо принимать во внимание возможность ложноположительных 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 профилактическое профилактическое лечение. Пациенту следует информировать о необходимости обращения к врачу при появлении признаков туберкулезной инфекции (стойкий кашель, потеря веса, субфебрильная температура). Генитальные оппортунистические инфекции. При лечении блокаторами ФНО описаны редкие случаи папиломатоза, включая анапластическую ангиому. У больных с серьезными изменениями крови следует тщательно контролировать вопрос об уровне Хумиры. Выявление болей, головокружения. Хумиру не следует применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Сведений о возможности инфицирования при вакцинации живыми вакцинами на фоне лечения Хумирой нет. Хронической сердечной недостаточности. Хумира специально не изучалась у больных хронической сердечной недостаточностью. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с хронической сердечной недостаточностью и тщатель-

но наблюдать их. Аутоиммунные процессы. Терапия Хумирой может сопровождаться образованием аутоантител. Взаимное длительное применение Хумиры на фоне аутоиммунных заболеваний не известно. Хумиру необходимо отменить, если у пациента в процессе лечения развиваются признаки ювенильного идиопатического синдрома. Влияние на результаты лабораторных тестов. Сведений о влиянии Хумиры на результаты лабораторных тестов нет.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза Хумиры у взрослых больных ревматоидным артритом, периферическим артритом и анкилозирующим спондилитом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия глюкокортикоидными, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы и нестероидными метотрексатом и другими базисными противовоспалительными 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.

### Болезнь Крона

Рекомендуемый режим дозирования Хумиры для взрослых с болезнью Крона – 160 мг в 1-4 дня (применяется по четыре инъекции по 40 мг в день или по две инъекции по 40 мг в день последовательно в течение двух дней), через две недели (на 15-й день) – 80 мг, еще через две недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу – 40 мг один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия иммуносупрессантами, глюкокортикоидными или антиметаболитами (такими, как меркаптопурин и азатиоприн) может быть продолжена.

Пациенты, наблюдающие уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от повышения дозы на 40 мг в неделю.

Некоторые пациенты не могут не отвечать на терапию Хумирой в течение первых 4-х недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель.

Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

### Хронический бляшечный псориаз

Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза – по 40 мг раз в две недели начиная через неделю после начальной дозы.

### Ювенильный идиопатический артрит

Детям от 13 до 17 лет – по 40 мг раз в две недели. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Лечение препаратом Хумира проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то частота соответствующего обращения точной подложки инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат.

Препарат Хумира вводится подкожно в область 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 поражение кожи и ногтей), сепсис, суставная и ранаевая инфекция, абсцесс, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосяного фолликула (включая фурункулы и карбункулы), паронихия, инфекция зубов и пародонтия, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и полости, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, ангина, лимфаденопатия, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, сыпь, сыпь, гиперчувствительность, гиперурикемия, инфекция, снижение аппетита, пегорганемия, повышение или снижение массы тела, диспепсия, тревожная расстройство (включая нервозность и возбуждение), бессонница, спутанность сознания, головная боль, головокружение, слабость, мышечная боль, миалгия, сонливость, обморок, инверсия, повышение температуры, конъюнктивит, фиброзит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность уха, заложенность в ушах, асимметричная гипертрихозия, гектатомия, тахикардия, скарлатина, кашель, боль в горле, заложенность носа, одышка, астма, дисфония, легочная гипертензия, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, зловоние, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфония, паритит, колит, гастрит, геморроидальное кровотечение, возмущенная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, ичthyosis, сыпь, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, эозинофилия, пурпура, анемика, оспа на коже, анкилозирующий спондилит, изменение ногтей, папилломы, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, протрузия суставов, синусит, бурсит, тендинит, теннозит, дисурия, мигрень, паронихия, боль в области плеча, некроз, реакция в месте инъекции, повышение утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром. Отклонения лабораторных показателей. Частые: повышение активности печеночных ферментов (включая аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу). Нечастые: повышение уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, креатининфосфатазы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня кальция в крови, образование аутоантител, повышение белка в моче.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами противовоспаления, пародонтологом, нефрологом и парентеральными препаратами (золота), глюкокортикоидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей.

ООО «Беллери Лаборатории»  
141400, Московская область, г. Жимла, ул. Ленинградская, владение 39, строение 5.  
Тел. (495) 258 4270

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату.

# ХУМИРА

адалимумаб

Хумира показана при ювенильном идиопатическом артрите у пациентов от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом

**Abbott**  
A Promise for Life

нейшего лечения в специализированном стационаре. Однако диагноз не подтвердился, и ребенок продолжил лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение адалимумабом обеспечило статистически значимое снижение активности суставного синдрома и лабораторных показателей к 3 мес у 74% больных, и вывело болезнь в неактивную фазу к 6 мес у 52%, в стадию ремиссии — у 75% больных ЮИА.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis. In Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of pediatric rheumatology, 5th edn. — Philadelphia: WB Saunders. 2005.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников / под общей ред. А.А. Баранова. — М., 2007. — 368 с.
3. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Annu. Rev. Immunol.* — 1996; 14: 397–440.
4. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999; 26 (Suppl. 57): 16–21.
5. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* — 1996; 334: 1717–1725.
6. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Российский медицинский журнал.* — 2000; 8 (17).
7. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003; 30: 2563–2571.
8. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial // *Arthritis Rheum.* — 2003; 48: 35–45.
9. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. 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; 50: 1400–1411.
10. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA): data over two years of treatment in a phase III study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007). — Barcelona, 2007.
11. Dana M.R., Merayo-L. Ioves J., Schaumberg D.A., Forster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997; 104: 236–244.
12. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current Opin Ophthalmol.* — 2003; 14: 395–398.
13. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis associated Uveitis — A Pilot Study. Abstract presented at: 8th Annual European League Against Rheumatism (EULAR 2007). — Barcelona, 2007.
14. Van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M. et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed // *Ann Rheum Dis.* — 2004; 63: 508–516.
15. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchie C.T. et al. for the ADEPT Study Group Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52: 3279–3289.
16. Kimel M., Cifaldi M., Chen N., Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA // *J. Rheumatol.* — 2008; 35 (2): 206–215.
17. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Первый опыт применения адалимумаба в России: предварительные результаты 24-недельного открытого исследования // *Научно-практическая ревматология.* — 2008; 5.
18. Liza B. Vazquez-cobian M.D., Thomas F. et al. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006; 149: 572–575.
19. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // *Rheumatology (Oxford).* — 2008; 47 (3): 339–344.
20. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91 (3): 274–276.
21. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumor necrosis factor- $\alpha$  for the treatment of arthritis and uveitis in childhood // *Klin Monatsbl Augenheilkd.* — 2007; 224 (6): 526–531.