

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА И АДАЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.П. Тюрин, Т.В. Мезенова, Т.О. Ютрина, Ю.В. Усачева

ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Проведена сравнительная оценка эффективности генно-инженерных биологических препаратов инфликсимаба и адалимумаба у больных с высокой и средней активностью ревматоидного артрита. В группе инфликсимаба отмечен более быстрый противовоспалительный эффект на ранних сроках терапии. Адалимумаб, напротив, позволил добиться более выраженного стабильного снижения клинико-лабораторных показателей активности на ранних сроках лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инфликсимаб; адалимумаб; генно-инженерные биологические препараты.

COMPARATIVE EFFICACY OF INFLIXIMAB AND ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.P. Tyurin, T.V. Mezenova, T.O. Yutrina, Yu.V. Usacheva

N.I.Pirogov Medical Surgical Centre, Moscow

We compared the efficacy of recombinant infliximab and adalimumab in patients with severe and moderately severe rheumatoid arthritis. Infliximab produced rapid anti-inflammatory effect in the early period of therapy whereas adalimumab ensured more stable reduction of clinical and laboratory parameters of activity.

Key words: rheumatoid arthritis; infliximab; adalimumab; recombinant pharmaceuticals.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний человека. Около 1% населения земного шара страдает этим недугом [1]. Распространенность РА в Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, составила 610 на 100 тыс. населения, а в США — 600 на 100 тыс. населения [2]. Социальная значимость заболевания обусловлена ранней утратой трудоспособности и инвалидизацией, уменьшением продолжительности жизни больных. Среди болезней костно-мышечной системы РА является основной причиной инвалидности, а без эффективной терапии продолжительность жизни больных РА меньше в среднем на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин [3].

Долгие годы основными лекарственными средствами для терапии РА оставались нестероидные противовоспалительные препараты, базисные препараты — сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, а также внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикостероидов. До недавнего времени результаты лечения больных РА в целом не внушали оптимизма. Лечение одним или даже двумя традиционными иммуносупрессивными препаратами не всегда оказывало заметное влияние на сложный механизм развития болезни, динамику клинических показателей активности воспаления и скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции.

В последние десятилетия возможности фармакотерапии РА существенно расширились в связи с внедрением в клиническую практику принципиально новых противовоспалительных лекарственных средств, объединенных под общим названием «генно-инженерные биологические препараты». Первыми среди основных биологических препаратов, зарегистрированных в ми-

ре для лечения больных РА, были ингибиторы фактора некроза опухолей α (ФНО α), которые являются одними из наиболее активных провоспалительных цитокинов и рассматриваются как важнейший медиатор иммуновоспалительного процесса при различных заболеваниях у человека [4].

В настоящее время препараты этой группы инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) рассматриваются как эффективные средства для лечения больных РА. Даже при позднем РА частота достижения ремиссии при лечении ингибиторами ФНО α в 2—3 раза выше, чем при применении традиционных базисных препаратов и составляет 25—35% [5, 6], а по данным 5-летнего исследования ARMADA — до 52% [7].

Несмотря на то что за последние годы в мире накоплен значительный опыт использования ингибиторов ФНО α при лечении разными формами РА, в том числе с тяжелыми формами с ранним началом, с увеитом, немалый интерес представляет сравнительное изучение эффективности различных препаратов этой группы [8—10]. Результаты подобного исследования могут быть использованы для дифференцированного выбора наиболее оптимального препарата у пациентов с разными формами РА, в разных социально-экономических условиях и т. д.

На первый взгляд, существенные различия эффективности ингибиторов ФНО α отсутствуют. Так, некоторые специалисты, базируясь на обзорах результатов рандомизированных контролируемых исследований, считают, что эффективность ИНФ и АДА при лечении больных РА примерно одинакова: 60—70% пациентов, не отвечавших на лечение метотрексатом, достигают ответа по критерию ACR 20 при лечении антагонистами ФНО α [11]. При раннем РА в случае использования

Таблица 1. **Общая характеристика больных РА**

Показатель	ИНФ	АДА
Пол:		
мужчины	8	5
женщины	42	30
Возраст, годы ($M \pm m$)	43,56 \pm 12,84	45,29 \pm 13,54
Длительность заболевания, годы	10,1	7,96
Системные проявления, %	28	12
Базисная терапия:		
сульфасалазин	8	5
метотрексат	29	17
лефлуномид	13	13
Индекс активности DAS-28 ($M \pm m$)	6,04 \pm 0,99	5,8 \pm 0,70

агрессивной терапии с ранним назначением ингибиторов ФНО α можно достичь сохраняющейся до 5 лет клинической ремиссии: у 42—51% больных при лечении ИНФ и у 52—60% — при лечении АДА [12, 13].

Тем не менее имеются объективные предпосылки для возможных различий между ингибиторами ФНО α в виде разной генно-инженерной технологии производства ИНФ и АДА. ИНФ представляет собой химерные иммуноглобулины класса G₁ моноклональные антитела к ФНО α , на 25% состоящие из мышинового белка и на 75% — из человеческого, тогда как молекула АДА полностью состоит из человеческого белка. В связи с этим некоторые авторы полагают, что существуют и различия эффективности разных ингибиторов ФНО α [14, 15], однако имеющиеся в современной литературе данные весьма противоречивы — одни исследователи отдают приоритет АДА [16—18], а другие полагают, что ИНФ не уступает ему по эффективности [19].

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной эффективности генно-инженерных биологических препаратов ИНФ и АДА у больных РА.

Материал и методы

В исследовании, которое проводилось в период с 2006 по 2011 г., приняли участие 85 больных РА (27 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 24 до 70 лет (средний возраст 45,29 \pm 13,54 года) с длительностью заболевания в среднем 7,9 \pm 6,4 года. Системные проявления заболевания имели 40 (47%) пациентов. Из них амиотрофия диагностирована у 18 (21%), синдром Рейно — у 5 (6%), поражение почек в виде гломерулонефрита — у 2 (2,3%), анемия со снижением гемоглобина менее 120 г/л — у 15 (17,7%) пациентов.

До начала исследования все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты и базисную терапию метотрексатом (у 49), лефлуномидом (у 28), сульфасалазином (у 8). Показанием к назначению генно-инженерной биологической терапии явилось отсутствие эффекта при терапии базисными противовоспалительными препаратами и сохранение высокой активности заболевания (DAS-28 более 3,5) в течение 3 мес терапии. Определение степени активности РА включало оценку следующих критериев:

- клинических проявлений — количества болезненных припухших суставов, продолжительности утренней скованности;
- лабораторных показателей — уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ.
- индекса активности DAS-28, который рассчитывали на основании этих показателей.

ИНФ использовали у 50 больных РА, АДА — у 35. ИНФ назначали внутривенно в виде 2-часовых инфузий

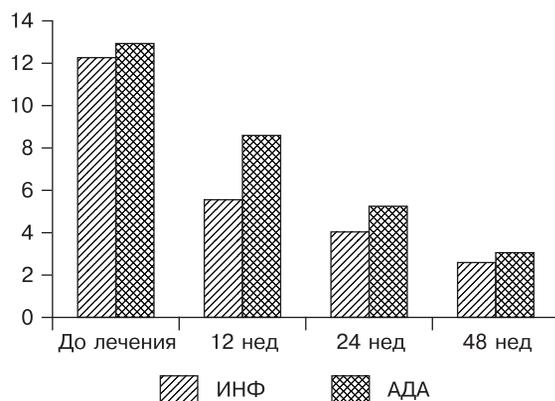


Рис. 1. **Динамика показателей количества болезненных суставов.**

в разовых дозах из расчета 3—5 мг на 1 кг массы тела пациента с интервалом введения 2, 4, 6 нед и далее каждые 8 нед, АДА — в виде подкожной инъекции в дозе 40 мг каждые 2 нед. На фоне терапии оценивали клинические и лабораторные проявления РА, активность по индексу DAS-28, лабораторную активность (СОЭ, СРБ), переносимость препарата, частоту инфузионных реакций, побочных эффектов. Оценку эффективности и переносимости терапии проводили через 12, 24, 48 нед терапии ИНФ и АДА.

Результаты и обсуждение

Результаты собственного исследования показали, что до начала лечения у пациентов обеих групп среднее количество болезненных суставов было одинаковым (в группе ИНФ — 12,3 \pm 4,7, в группе АДА — 12,96 \pm 4,83), это отражало высокую степень активности процесса (табл. 1). Уже к 12-й неделе терапии ингибиторами ФНО α установлено достоверное снижение этого показателя, более выраженное в группе ИНФ (до 5,58 \pm 3,47, против 8,62 \pm 3,78 в группе АДА). В дальнейшем терапия была столь же эффективной, что проявилось уменьшением количества болезненных суставов к 24-й неделе в группе ИНФ до 4,06 \pm 3,72, а в группе АДА до 5,26 \pm 3,47 (рис. 1). Превосходство эффективности ИНФ сохранилось и на 48-й неделе лечения: количество болезненных суставов было несколько меньше по сравнению с таковым в группе АДА, но это различие было недостоверным (2,63 \pm 3,42 и 3,08 \pm 2,01 соответственно; $p > 0,05$).

Эту же закономерность отметили и при изучении динамики количества припухших суставов (табл. 2). До начала терапии этот показатель в группах составлял 8,3 \pm 4,6 и 12,0 \pm 10,55 соответственно ($p > 0,05$), причем значимые различия между группами отсутствовали. При обследовании на 12-й неделе терапии более выраженную положительную динамику вновь отметили среди пациентов, получавших ИНФ: количество припухших суставов уменьшилось в 4 раза и составило 2,0 \pm 2,4, тогда как в группе АДА оно уменьшилось лишь в 1,7 раза и составило 6,9 \pm 4,2 ($p < 0,05$). Через 24 и 48 нед лечения сохранялось превосходство эффективности ИНФ. Через 48 нед лечения медиана припухших суставов в группе пациентов, получавших ИНФ, составила лишь 0,5 \pm 1,21, тогда как в группе АДА этот показатель был выше — 1,48 \pm 1,82 ($p < 0,02$).

Несколько иные тенденции отмечены при изучении динамики показателей продолжительности утренней скованности суставов под влиянием терапии разными ингибиторами ФНО α (рис. 2). До начала лечения у большинства пациентов скованность была весьма продолжительной, а значимые различия показателей в

Таблица 2. Динамика клинических показателей на фоне терапии ИНФ (n = 50) и АДА (n = 35; M ± m)

Показатель	Группа	До лечения	12 нед	24 нед	48 нед	Достоверность различий
Болезненные суставы	ИНФ	12,3 ± 4,7	5,5 ± 3,4	4,0 ± 3,7	2,6 ± 3,4	$p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,05$
	АДА	12,9 ± 3,8	8,6 ± 3,7	5,2 ± 3,4	3,0 ± 2,0	$p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,008$
Припухшие суставы	ИНФ	8,3 ± 4,6	2,0 ± 2,4	1,0 ± 1,8	0,5 ± 1,2	$p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,02$ $p_4 = 0,1$
	АДА	8,1 ± 2,1	6,8 ± 4,2	3,4 ± 3,1	1,4 ± 1,8	$p_2 = 0,1$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,009$
Скованность	ИНФ	221,4 ± 133,7	46,2 ± 87,3	16,2 ± 22,0	6,8 ± 15,3	$p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,02$ $p_4 = 0,01$
	АДА	246,6 ± 120,6	85,5 ± 110,2	5,7 ± 12,0	2,4 ± 12,0	$p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,009$ $p_4 = 0,3$

Примечание. Здесь и в табл. 3: $*p_1$ — коэффициент Стьюдента — достоверность различия показателей в группах ИНФ и АДА до лечения, на 12, 24, 48-й неделе лечения; p_2 — достоверность различия показателей до лечения и на 12-й неделе лечения; p_3 — достоверность различия показателей на 12-й и 24-й неделях; p_4 — достоверность различия показателей на 24-й и 48-й неделях лечения.

группах отсутствовали ($218,6 \pm 133,6$ и $246,55 \pm 125,57$ мин). После 12 нед лечения отмечено уменьшение продолжительности скованности, более выраженное у пациентов, получавших ИНФ (до $46,2 \pm 87,3$ мин, при $85,55 \pm 110,29$ мин в группе АДА, однако уже к 24-й неделе лечения скованность быстрее регрессировала на группе АДА — ее продолжительность у пациентов этой группы была достоверно меньше, чем у пациентов, получавших ИНФ ($5,76 \pm 12,05$ и $16,25 \pm 22,08$ мин соответственно; $p < 0,01$). К окончанию курса лечения в обеих группах отмечали достоверное уменьшение продолжительности скованности суставов, однако следует отметить, что при этом сохранялось превосходство эффективности АДА: продолжительность утренней скованности достигала $2,4 \pm 12$ мин, тогда как в группе ИНФ — лишь $6,8 \pm 15,4$ мин, но это различие было недостоверным ($p > 0,1$).

Столь выраженная положительная динамика клинической картины под влиянием терапии ингибиторами ФНО α подтверждает, что изменения в суставах (припухание, болезненность, утренняя скованность) имеют именно воспалительный, а не структурный характер.

Противовоспалительный эффект ИНФ и АДА подтвержден также данными лабораторных исследований

(табл. 3). До начала терапии ингибиторами ФНО α медианы острофазовых показателей свидетельствовали о наличии выраженной активности РА у большинства больных обеих групп. Так, СОЭ превышала нормативные значения в 2 раза, достигая $50,40 \pm 81,56$ мм/ч в группе ИНФ и $50,82 \pm 14,09$ мм/ч в группе АДА. Уже через 12 нед терапии в группе АДА отмечена более выраженная положительная динамика лабораторных показателей — произошло достоверное снижение СОЭ до $19,6 \pm 8,47$ мм/ч, тогда как в группе ИНФ СОЭ оставалась высокой — $46,12 \pm 26,10$ мм/ч, хотя достоверно ниже первоначальных значений. Через 24 нед терапии положительная динамика этих показателей СОЭ сохранялась, а их различия в группах стали менее выраженными ($28,3 \pm 24,50$ мм/ч в группе ИНФ и $14,26 \pm 8,79$ мм/ч в группе АДА). На 48-й неделе лечения показатели СОЭ в обеих группах достигли нормальных значений и практически не различались: так, в группе ИНФ СОЭ составляла $11,60 \pm 22,10$ мм/ч, в группе АДА — $10,26 \pm 10,81$ мм/ч ($p = 0,9$).

Аналогичную динамику выявили и в отношении СРБ. До начала терапии его уровень в группе ИНФ составил $45,16 \pm 64,22$ мг/л, а в группе АДА — $43,11 \pm 17,86$ мг/л, что явилось свидетельством высокой активности процесса. Уровень СРБ достоверно сни-

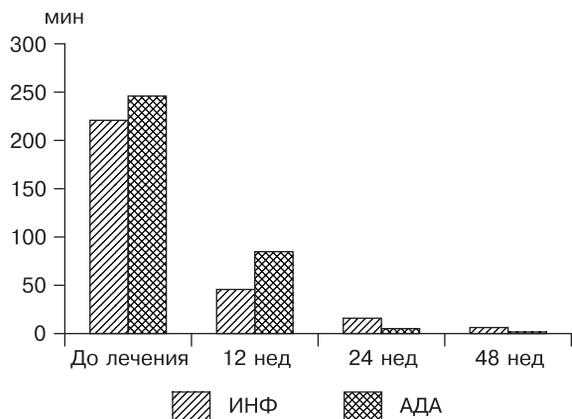


Рис. 2. Динамика показателей продолжительности утренней скованности.

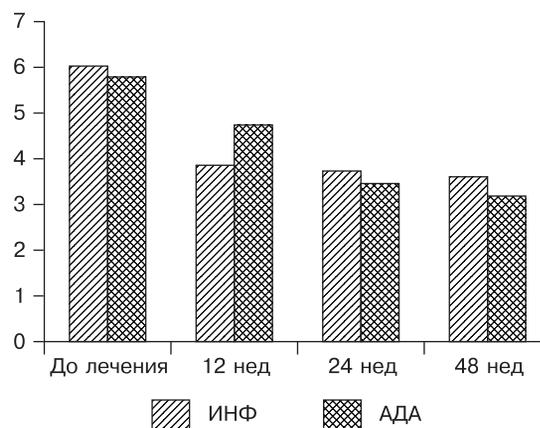


Рис. 3. Динамика показателей индекса активности DAS-28.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей, индекса активности DAS-28 на фоне терапии ИНФ (n = 50) и АДА (n = 35; M ± m)

Показатель	Группа	До лечения	12 нед	24 нед	48 нед	Достоверность различий
Hb, г/л	ИНФ	113,7 ± 17,0	120,8 ± 13,9	123,0 ± 13,9	122,7 ± 14,4	$p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,3$ $p_4 = 0,8$
	АДА	110,9 ± 18,8	129,8 ± 10,2	129,9 ± 8,2	130,8 ± 10,1	$p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,9$ $p_4 = 0,7$
p_1		0,5	0,01*	0,03*	0,6	
	ИНФ	50,4 ± 81,5	46,1 ± 26,1	28,3 ± 24,5	11,6 ± 22,1	$p_2 = 0,9$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,006$
СОЭ, мм/ч	АДА	50,8 ± 14,0	19,6 ± 8,4	14,2 ± 8,7	10,2 ± 10,8	$p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,1$ $p_4 = 0,2$
	p_1	0,9	0,0001*	0,001*	0,9	
СРБ, мг/л	ИНФ	45,1 ± 64,2	14,8 ± 22,8	14,0 ± 12,0	2,0 ± 3,3	$p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,0007$ $p_4 = 0,05$
	АДА	43,1 ± 17,8	12,7 ± 12,1	4,4 ± 4,1	1,6 ± 1,9	$p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,01$
p_1		0,8	0,6	0,1	0,0004*	
	ИНФ	6,0 ± 0,9	3,8 ± 1,2	3,7 ± 1,3	3,6 ± 1,2	$p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,7$ $p_4 = 0,7$
DAS-28	АДА	5,8 ± 0,7	4,7 ± 0,9	3,4 ± 0,8	3,1 ± 0,8	$p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,0001$ $p_4 = 0,2$
	p_1	0,3	0,004*	0,0001*	0,1	

зился в обеих группах, достигнув на 12-й неделе в группе ИНФ 14,83 ± 22,83 мг/л, а в группе АДА 12,74 ± 12,11 мг/л ($p = 0,6$). В дальнейшем снижение уровня СРБ в обеих группах сохранялось. К 24-й неделе лечения в группе ИНФ уровень СРБ составил 14,00 ± 2,08 мг/л, тогда как в группе АДА он достиг нормальных значений — 4,40 ± 4,10 мг/л. Через 48 нед лечения показатели СРБ достигли нормы в обеих группах. Таким образом, снижение уровня СРБ у пациентов, получавших АДА, было более выраженным, чем в группе ИНФ, при сопоставимости уровня СРБ в обеих группах в конце лечения.

Выраженное влияние проводимой терапии на клинико-лабораторные показатели нашло отражение в изменении индекса DAS-28 (рис. 3). До начала терапии достоверных различий показателей в группах не выявлено, а значения индекса свидетельствовали о высокой активности процесса; так, в группе ИНФ индекс активности DAS-28 составил 6,04 ± 0,99, а в группе АДА — 5,08 ± 0,70. Анализ эффективности терапии ингибиторами ФНО α по индексу DAS-28 через 12 нед от начала лечения показал значительное снижение клинической активности РА у большинства пациентов. В группе ИНФ

Таблица 4. Нежелательные явления, возникшие на фоне терапии ИНФ и АДА

Нежелательные явления	Группа	12 нед	24 нед	48 нед
Аллергические реакции (крапивница)	ИНФ	0	1	0
	АДА	0	0	0
Транзиторное повышение активности трансаминаз	ИНФ	2	3	0
	АДА	0	6	0
Повышение уровня креатинина	ИНФ	0	0	0
	АДА	0	5	0

он достиг 3,87 ± 1,29, а в группе АДА — 4,75 ± 0,90 без статистической разницы между группами. В дальнейшем снижение клинической активности заболевания в обеих группах проявлялось в постепенном снижении индекса DAS-28, который на 24-й неделе терапии был практически одинаковым в обеих группах (ИНФ — 3,74 ± 1,30, АДА — 3,47 ± 0,86). На 48-й неделе лечения этот показатель в группе ИНФ составлял 3,61 ± 1,29, а в группе АДА — 3,19 ± 0,84. Значения индекса значительно отличались от первоначальных в обеих группах, но между собой были сопоставимы.

Оценка переносимости и безопасности инфликсимаба и адалимумаба. Переносимость ингибиторов ФНО α была удовлетворительной. Нежелательные явления зарегистрированы у 20 (23,5%) из 85 больных, получавших лечение. Возникновение нежелательных явлений чаще наблюдали в группе АДА — у 12 (34,3%) из 35 больных, тогда как в группе ИНФ — у 8 (16%) из 50 больных ($p = 0,05$). У 1 больного отмечено серьезное нежелательное явление, потребо-

вавшее отмены ИНФ, — развитие аллергической реакции по типу крапивницы. В группе пациентов, получавших АДА, лекарственных реакций на препарат не было.

Что касается влияния проводимой терапии на состояние основных органов и систем, то в обеих группах были выявлены подобные нежелательные явления, причем практически с равной частотой (табл. 4). Так, на фоне терапии ИНФ транзиторное повышение активности трансаминаз (аланин- и аминотрансферазы, щелочной фосфатазы) более 3 норм было отмечено у 5 (10%) пациентов (у 2 после 12 нед терапии, у 3 — после 24 нед), а в группе АДА — у 6 (17,1%) пациентов. В дальнейшем все показатели нормализовались на фоне терапии гепатопротекторами. В группе АДА у 5 (14,3%) пациентов диагностировано преходящее повышение уровня креатинина, не повлиявшее на продолжение терапии. В группе ИНФ повышения уровня креатинина не отмечали.

Учитывая данные литературы о том, что использование ингибиторов ФНО α связано с повышением риска развития тяжелых инфекций (пневмония, сепсис) и реактивации очагов латентной инфекции (туберкулеза) [20], при наблюдении за больными особое внимание уделяли именно последнему аспекту. В результате при контрольном обследовании к 48-й неделе терапии у 1 (2,8%) пациентки на фоне терапии АДА был выявлен первичный туберкулезный комплекс справа с кальцинатом; реакция Манту — папула 13 мм. По заключению фтизиатра, пациентке была назначена терапия изониазидом. Других случаев инфекционных осложнений терапии биологическими генно-инженерными препаратами, а также случаев смерти, развития злокачественных опухолей в нашем исследовании зарегистрировано не было.

У 2 (4%) больных к 24-й неделе терапии ИНФ был установлен «эффект ускользания», который проявился в виде нарастания активности РА. В связи с этим было проведено «переключение» этих пациентов на АДА с хорошим клинико-лабораторным эффектом.

Результаты исследования показывают, что оба использованных препарата — ИНФ и АДА — являются высокоэффективными у большинства больных РА. Применение в комплексе лечения ингибиторов ФНО α привело к значительному клиническому улучшению у большинства больных. Положительная динамика клинических признаков на фоне терапии как ИНФ, так АДА проявлялась в виде достоверного уменьшения количества болезненных припухших суставов, значительного уменьшения утренней скованности, нормализации лабораторных показателей. Особенно наглядно эффект ингибиторов ФНО α проявляется при анализе динамики индекса активности DAS-28. В обеих группах уже через 48 нед лечения произошло достоверное снижение показателя и он был практически идентичным. Индекс активности DAS-28 в группе ИНФ снизился на 52%, а в группе АДА — на 51%. Учитывая, что этот индекс является интегральным показателем, отражающим динамику как клинических, так и лабораторных признаков РА, полученные результаты можно расценивать как свидетельство равной эффективности ИНФ и АДА в отношении РА. Следует отметить, что полученные результаты расходятся с данными литературы. Так, M. Hetland и соавт. [17] в обзоре результатов применения ингибиторов ФНО α в терапии РА пришли к выводу, что у больных, получавших АДА, снижение индекса DAS-28 было достоверно более выраженным, чем при применении ИНФ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой, быстро наступающей и стабильно сохраняющейся клинико-лабораторной эффективности ингибиторов ФНО α — ИНФ и АДА — у больных РА.

Сравнительный анализ результатов лечения продемонстрировал, что и эффективность, и переносимость обоих препаратов практически одинаковы, однако имеются некоторые различия в динамике обратного развития как симптомов заболевания, так и изменения лабораторных показателей. Так, на фоне лечения ИНФ клинический эффект наступает быстрее и на ранних сроках лечения (12 нед) является более выраженным. Это может послужить основанием для применения ИНФ у пациентов со значительной припухлостью, болезненностью и скованностью в суставах. В то же время нельзя упускать из вида более частое развитие «эффекта ускользания» на фоне применения этого препарата, что делает его нежелательным при лечении пациентов с неэффективной терапией другими ингибиторами ФНО α в анамнезе. В этом случае предпочтение следует отдать АДА, поскольку, не уступая ИНФ в клинической эффективности, этот препарат продемонстрировал хорошие результаты в случае «переклочения» на него пациентов с «эффектом ускользания».

Переносимость была в целом удовлетворительной. Нежелательные явления в группе ИНФ зафиксирова-

ны у 9 (16%) пациентов (у 8 зарегистрировано транзитное повышение активности трансаминаз и у 1 — развитие аллергической реакции по типу крапивницы), а в группе АДА — у 11 (34,3%) (у 6 — транзитное повышение активности трансаминаз и у 5 — повышение уровня креатинина). Е.Л. Насонов и соавт. (2006) указывают более высокую частоту инфекционных осложнений терапии ингибиторами ФНО α : при лечении ИНФ — 12—32%, АДА — 11—17%, тогда как в нашем наблюдении этот показатель составил лишь 2,8%.

Проводя сравнительный анализ эффективности ИНФ и АДА, нельзя не упомянуть о том, что после выявления у 4% больных «эффекта ускользания» при терапии ИНФ пациенты были успешно переведены на терапию АДА. Полученные результаты вполне согласуются с данными S. Bombardieri [21], который отметил значительное улучшение по всем параметрам активности РА в результате терапии АДА больных с неэффективным лечением другими ингибиторами ФНО α (в том числе и ИНФ) в анамнезе. Этот факт можно рассматривать в качестве одного из преимуществ АДА.

В целом следует отметить, что полученные в исследовании результаты можно рассматривать в качестве основания для дифференцированной тактики выбора ингибиторов ФНО α для лечения больных РА.

Выводы

1. Сравнительный анализ показал высокую эффективность инфликсимаба и адалимумаба у больных с высокой активностью ревматоидного артрита, эффект терапии достигался уже на ранних сроках лечения и сохранялся в течение 48 нед терапии.

2. Клинические проявления ревматоидного артрита быстрее регрессировали в группе инфликсимаба, но к концу первого года лечения эффективность терапии была равнозначной. Существенных преимуществ одного из препаратов перед другим ни по эффективности, ни по переносимости не установлено, однако чаще нежелательные явления наблюдали в группе адалимумаба.

3. Отмечены некоторые особенности динамики клинико-лабораторных показателей активности процесса, а также изменения эффективности препарата в зависимости от применяемого ингибитора — фактора некроза опухолей α , что можно рассматривать в качестве основания для разработки алгоритма дифференцированного подбора биологической терапии у больных ревматоидным артритом.

4. Переносимость инфликсимаба была лучше, меньше наблюдали нежелательных явлений, но в этой группе чаще отмечена неэффективность — у 2 (4%) пациентов, тогда как в группе адалимумаба неэффективности не зарегистрировано.

Сведения об авторах:

ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Кафедра внутренних болезней Института усовершенствования врачей

Тюрин Владимир Петрович — д-р мед. наук, проф. главный терапевт, зав. кафедрой; e-mail: vladtyurin@mail.ru

Ютрина Татьяна Олеговна — аспирант кафедры.

Отделение ревматологии

Мезенова Татьяна Валентиновна — зав. отделением.

Усачева Юлия Валентиновна — ревматолог.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб.: Мед. Масс. Медиа; 2000; 3—96.

2. Галушко Е.А. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). Терапевтический архив. 2010; 82 (5): 9—14.

3. Pincus T. Prediction of long-term mortality in patients with rheu-

- matoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 26—34.
4. **Bazzoni F.** The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1717—25.
 5. **Klareskog L.** Therapeutic effect of combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 675—81.
 6. **Liang G.C., Cordero M., Dyar A.** et al. Current tumor necrosis factor α inhibitor use is associated with a higher probability of remission in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2005; 32: 1662—5.
 7. **Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E.** et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann/ Rheum. Dis.* 2006; 65: 132—4.
 8. **Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Бзарова Т.М.** и др. Человеческие моноклональные антитела к ФНО-альфа — препарат выбора для лечения тяжелого ювенильного ревматоидного артрита с увеитом. *Вопросы современной педиатрии.* 2010; 3: 140—6.
 9. **Лукина Г.В.** Антицитокиновая терапия ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
 10. **StClaire E.W., van der Heijde D.V., Smolen J.S.** Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group. *Arthr. and Rheum.* 2004; 50: 3432—43.
 11. **Hochberg M.C., Tracy J.K., Hawkins-Holt M., Flores R.H.** Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 13—6.
 12. **Klarenbeek N.B., Güler-Üksel M., van der Kooij S.M.** Clinical outcomes of four different treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: 5-year results of the BeSt-study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 187.
 13. **Breedveld F.C.** et al. Initial combination therapy with adalimumab and methotrexate sustains clinical remission and response for early RA patients treated through year 5. In: Presented at ACR Annual Scientific Meeting; 2008: 996.
 14. **Kievit W., Adang E.M., Fransen J.** et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumor necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1229—34.
 15. **Moots R., Kekow J., Cerinic M.** et al. Dose escalation accounts for differences in cost of care in 739 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with anti-TNF agents (ATAS): result from DART study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 330.
 16. **Liang G.C., Cordero M., Dyar A.** et al. Current tumor necrosis factor α inhibitor use is associated with a higher probability of remission in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005; 32: 1662—5.
 17. **Hetland M.L., Christensen I.J., 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. *Arthr. and Rheum.* 2010; 62: 22—32.
 18. **Singh J.A., Christensen R., Wells G.A.** et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; CD007848.
 19. **McLeod C., Bagust A., Boland A.** et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Hlth Technol. Assess.* 2007; 11(28): 1—158.
 20. **Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б.** Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2006; 8(4): 14—324.
 21. **Bombardier S.** Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with the history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology.* 2007; 46: 1191—9.

Поступила 07.01.13