АДАЛИМУМАБ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Барышников Е. Н., Лазебник Л. Б., Парфенов А. И.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москва

Барышников Евгений Николаевич

Тел.: 8 (495) 3043078

E-mail: ujeen_nic@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на появление эффективных средств биологической терапии, лечение болезни Крона (БК) остается до настоящего времени нерешенной проблемой. По данным ряда авторов, около 60% больных вынуждены отказываться от лечения инфликсимабом (ИНФ) вследствие первичной его неэффективности, развития вторичной неэффективности либо непереносимости (интолерантности). Гуманизированные моноклональные антитела (АТ) к фактору некроза опухоли — альфа (ФНО- α) — препарат Адалимумаб (АДА) показал эффективность у больных БК в многоцентровых рандомизируемых контролируемых исследованиях (РКИ), достоверно превосходящую плацебо, как для индукции ремиссии, так и поддерживающего лечения БК. Оказалось, что препарат также эффективен и у больных, которые были вынуждены отказаться от лечения ИНФ, независимо от причины отказа.

Ключевые слова: болезнь Крона (БК); ингибиторы ФНО- α ; первичная резистентность; вторичная резистентность; интолерантность.

SUMMARY

In spite of using biologic agents for treatment of Crohn's disease (CD), the problem of therapy of CD hasn't been resolved yet. As was shown, approximately 60% patients can't continue treatment with Infliximab because of its primary non-response or secondary loss of response or intolerance. The fully-human monoclonal antibody against tumor necrosis factor- α (TNF- α), Adalimumab, was significantly effective in randomized placebo-controlled studies for induction remission and for maintaining therapy of CD as well. The drug proved to be effective in patient with previous Infliximab experience, independently of the cause of failure treatment.

Keywords: Crohn's disease (CD); TNF- α inhibitor; primary non-response; secondary loss of response; intolerance.

В августе 1998 г. первый препарат из группы блокаторов ФНО- α , Инфликсимаб (ИНФ), был зарегистрирован для лечения болезни Крона (БК). Препарат позволил этим больным отказаться от стероидов. Незаменимым ИНФ оказался для лечения свищевой формы заболевания. Позднее препарат стал применяться для лечения ревматоидного артрита (РА), другого воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) — язвенного колита (ЯК), а также анкилозирующего спондилита, псориаза. На настоящий момент во всем мире насчитывается более миллиона больных, получающих препарат в специализированных центрах.

Однако появление этого препарата не избавило больных от страдания. Во-первых, препарат

не позволяет добиться ремиссии у всех больных (первичная неэффективность ИНФ). Исследователи показывают, что до одной трети больных не отвечают на анти-ФНО- α -терапию [14; 40].

Во-вторых, у 1/3 больных [15], регулярно получающих поддерживающие инфузии ИНФ, в последующем развивается его вторичная неэффективность, вынуждающая уменьшать интервалы между инфузиями и/или увеличивать дозу препарата, что отрицательно сказывается на показателе приверженности больных к лечению и его стоимости. В-третьих, к препарату нередко развивается интолерантность, что вынуждает отказываться от дальнейшего его введения. Последние две причины заставляют отказаться от лечения ИНФ после года лечения у 30–40% больных БК [15; 43; 7].

Четвертая причина отказа от лечения — при увеличении интервала между введениями по медицинским (инфекционные заболевания и др.) или иным причинам (субъективного или технического характера) следующее введение уже может быть опасным из-за проявлений реакций гиперчувствительности на ИНФ.

Суммируя все причины, можно заключить, что из 100 больных БК, нуждающихся в проведении биологической терапии и начавших лечение ИНФ, более 60 больным потребуется альтернативный препарат.

В РФ ИНФ начал использоваться позднее — лишь с 2001 г. Широкое его использование у всех нуждающихся в нем больных ВЗК и вовсе началось совсем недавно. Этому способствовало появление специальной государственной программы по обеспечению больных дорогостоящими препаратами. По этой причине больных, у которых ИНФ оказался первично или вторично неэффективным либо лечение которых ИНФ пришлось по тем или иным причинам отменить, еще не так много. Однако нам представляется, что отечественным врачам, занимающимся лечением ВЗК, предстоит в скором времени столкнуться с этой проблемой.

Проблема резистентности к биологическим препаратам в странах, где они применяются давно и широко, актуальна, и решение ее подчас представляет сложную задачу. В данном обзоре укажем лишь, что различают первичную и вторичную резистентность (неэффективность). В свою очередь, первичная резистентность может быть истинной — связанной с тем, что ФНО- α не является ключевым цитокином в воспалительном каскаде. Другими причинами могут быть не выявленные осложнения заболевания (необратимая стриктура, абсцесс) либо состояния, сопровождающиеся симптомами, «симулирующими» активность болезни, к примеру инфекция *Clostridium difficile*.

Вторичная резистентность, в свою очередь, бывает лекарственно-обусловленной, связанной с формированием нейтрализующих антител (АТ), что ведет к снижению активной концентрации препарата и его эффективности, а также может быть обусловлена причинами, перечисленными выше. В любом случае, прежде чем констатировать первичную или вторичную резистентность к биологическому препарату — ИНФ как наиболее применяемому, необходимо исключить причины, связанные с особенностями заболевания, а также все другие состояния, которые могли бы «симулировать» реактивацию ВЗК.

В настоящее время в США FDA зарегистрированы 4 биологических препарата для лечения ВЗК: Инфликсимаб, Адалimumаб, Натализумаб, Цертолизумаб Пегол. Из них только Натализумаб имеет отличный от других механизм действия, представляя собой гуманизированные монокло-

нальные АТ IgG4 против альфа-4 интегрина. Остальные являются анти-ФНО- α -агентами. Отличие Цертолизумаба Пегол в том, что АТ к ФНО- α связаны с двумя молекулами полиэтиленгликоля, препарат зарегистрирован лишь в двух странах: США и Швейцарии.

В нашей стране альтернативой ИНФ может быть лишь зарегистрированный в 2007 г. Адалimumаб. Цель нашего обзора — изучить мировой опыт применения этого препарата у больных ВЗК, с тем чтобы избежать ошибок в выстраивании стратегии биологической терапии у нуждающихся в ней больных.

Адалimumаб (АДА) является генно-инженерным моноклональным АТ к ФНО- α , состоящим полностью из человеческого белка, в отличие от химерного (25% мышинового белка) ИНФ и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Данное обстоятельство позволяет рассчитывать на менее выраженные по сравнению с ИНФ сенсibiliзирующие свойства препарата. Так же как и ИНФ, АДА блокирует циркулирующий и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- α . Препарат вводится подкожно. В инструкции к препарату [1] среди прочих показаний обозначена БК, при этом доза для взрослых составляет 160 мг в качестве индуцирующего ремиссию введения (по 40 мг $\times$ 4 р/д либо по 40 г $\times$ 2 р/д за 2 последовательных дня), далее через 2 недели вводится 80 мг, еще через 2 недели начинается режим поддерживающего лечения, заключающийся во введении 40 мг препарата каждые 2 недели. Подкожный путь введения препарата обеспечивает удобство, позволяет избежать отрыва от работы или учебы, отсутствует привязанность больного к медицинскому центру.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Время достижения максимально концентрации (T_{max}) составляет 131 ± 56 часов (однократная подкожная инъекция 40 мг препарата здоровым лицам). Период полувыведения в клинических исследованиях у больных РА составил 10–20 дней (в среднем 14 дней) при однократной внутривенной инфузии [1]. Появление первичного ответа на лечение в исследованиях при РА колебалось от 24 часов до 7 дней [26; 27]. Продолжительность клинического ответа, последовавшего после однократной внутривенной инфузии, в исследованиях у больных с РА составила до 12 недель. Для ИНФ — от 4 до 48 недель при БК (однократная внутривенная доза) и 6–12 недель при РА (многократные внутривенные дозы) [26; 27].

Эффективность АДА у больных язвенным колитом в настоящее время еще исследована недостаточно. Опубликованы лишь результаты небольших

исследований, показавших эффективность и безопасность АДА в лечении больных ЯК, не ответивших на лечение ИНФ [21].

АДАЛИМУМАБ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ КРОНА — РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВЫХ РАНДОМИЗИРУЕМЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (РКИ)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ИНДУКЦИИ РЕМИССИИ

Первым РКИ, доказавшим эффективность АДА в индукции ремиссии у больных БК, было исследование CLASSIC I (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease). Исследование включало группы больных, получающих разные дозы препарата. Общее количество больных со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших до этого ингибиторы ФНО- α , составило 299 человек. Больные были рандомизированы на 4 группы: первая получала 40/20 мг, вторая — 80/40 мг, третья — 160/80 мг, четвертая — плацебо на 0-й и 2-й неделе соответственно [17]. Первичным критерием эффективности было достижение ремиссии на 4-й неделе, определяемой как снижение индекса клинической активности БК (ИАБК) < 150 баллов. Частота достижения ремиссии на 4-й неделе в группах АДА 40/20, 80/40, 160/80 мг составила 18% ($p = 0,36$), 24% ($p = 0,06$) и 36% ($p = 0,001$) соответственно, в группе плацебо — 12% (достоверность разницы частоты по сравнению с группой плацебо). АДА превосходил плацебо в индукции ремиссии у больных со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших до этого ингибиторы ФНО- α . Режим терапии 160/80 мг приводит к наиболее выраженному клиническому ответу. В этой группе у 50% больных отмечено снижение ИАБК на 100 баллов, а у 59% — на 70 баллов.

ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

275 больных, принимавших участие в исследовании CLASSIC I, были включены в исследование CLASSIC II [42]. Они получали 40 мг на нулевой неделе (4-я неделя CLASSIC I) и на 2-й неделе. Больные, находящиеся в ремиссии как на 0-й (окончание CLASSIC I/начало CLASSIC II), так и на 4-й неделе, были рандомизированы на несколько групп. Первая получала 40 мг каждые 2 недели, вторая — еженедельно, третья и четвертая группы получали плацебо в соответствующих режимах. Лечение продолжалось 56 недель. Из 55 больных, включенных в эту когорту, 79% в 1-й группе и 83% — во 2-й поддерживали ремиссию в течение 56 недель по сравнению с 44%, получавших плацебо (различие достоверно $p < 0,05$). Больные из исследования CLASSIC I, которые не были в ремиссии, включались в открытое исследование и получали АДА 40 мг каждые 2 недели и при недостаточном эффекте — еженедельно. В открытой части исследования участвовали 204

человека, и 46% из них были в клинической ремиссии на 56-й неделе. Таким образом, исследования CLASSIC I и CLASSIC II показали, что АДА способен вызывать и поддерживать клиническую ремиссию у больных со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших до этого анти-TNF-терапию.

В открытом исследовании CHARM (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 854 больных со среднетяжелой и тяжелой БК получали АДА в дозе 80 мг на нулевой неделе и 40 мг на 2-й неделе (эти дозы подбирались до того, как стали известны результаты исследования CLASSIC I) [8]. Больные, ранее получавшие ИНФ, и в последующем проявили интолерантность к нему, либо оказались к нему резистентными, также включались в это исследование. Приблизительно 60% больных ответили на лечение (снижение ИАБК не менее 70 баллов) на 4-й неделе. Эти больные были рандомизированы на три группы: первая в последующем получала 40 мг АДА каждые 2 недели, вторая — 40 мг препарата еженедельно, третья — плацебо. Первичным критерием эффективности исследования являлось достижение клинической ремиссии на 26-й и 56-й неделе среди больных, ответивших на лечение. На 26-й неделе 40% больных 1-й группы, 47% 2-й группы и 17% в группе плацебо были в клинической ремиссии ($p = 0,001$ по сравнению с плацебо, между двумя группами, получающими препарат в разных режимах, статической разницы не выявлено). На 56-й неделе доля больных, находившихся в клинической ремиссии, в 1-й группе составила 36% больных, во второй — 41%, в группе плацебо — лишь 12% ($p = 0,001$). Какого-либо различия эффективности препарата в индукции и поддержании ремиссии между больными, не получавшими и получавшими до включения в исследование ИНФ, не выявлено.

В публикации, представленной Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) в 2006 г. по результатам проведенного подгруппового анализа исследования CHARM, показано, что АДА обладает сравнимой с ИНФ [14] эффективностью в отношении избавления от стероидозависимости. На 56-й неделе ремиссия без терапии стероидами (по крайней мере в течение предшествующих 90 дней) наблюдалась достоверно чаще среди больных, получавших поддерживающее лечение АДА, по сравнению с плацебо (29% против 5%). Среди больных, включенных в исследование CHARM, 117 имели активные периаанальные фистулы. Хотя дизайн этого исследования не предполагал специфической оценки больных с фистулами, тем не менее в исследовании получены следующие данные: у трети больных, получавших АДА, отмечено полное и длительное заживление фистул. Colombel и соавт. (2007a) проанализировали долгосрочную эффективность АДА в отношении заживления фистул. Больные из исследования CHARM, имеющие фистулы, продолжали получать

АДА в тех же режимах, что и в следовании CHARM, еще в течение 12 месяцев. Таким образом, больных, удовлетворявших критериям анализа, оказалось 70. Из них полное заживление фистул у 50% отмечено на отрезке 6 и 12 мес, у 56% — на отрезке 18 мес, у 60% — на отрезке 24 мес. Если учитывать больных с неполным заживлением фистул, то частота клинического ответа составила 64% на отрезке 6 мес, 59% — на отрезке 12 мес, 71% — на отрезке 18 и 24 мес. Раздельный анализ показал, что 40 больных с зажившими фистулами на конец исследования CHARM поддерживали зажившее состояние фистул в 79% случаев через 6 мес, и 76% — через 12 мес.

Feagan и соавт. (2008) проанализировали данные исследования CHARM для оценки влияния АДА на частоту госпитализаций. Так, АДА достоверно снижал риск всех госпитализаций и связанных с БК средним на 56% (для групп с режимом терапии еженедельно и через 2 недели) по сравнению с плацебо. Частота хирургических вмешательств также оказалась достоверно ниже при терапии АДА, чем плацебо: 0,4–0,8 случаев (при разных режимах терапии) против 3,8 на 100 больных соответственно ($p < 0,05$).

До исследования CHARM результаты небольших исследований позволяли надеяться, что АДА может быть эффективен у больных, у которых развилась вторичная неэффективность ИНФ или интолерантность к нему [19; 18; 33; 45; 32; 41; 47]. Исследование CHARM показало, что АДА эффективен в поддержании ремиссии БК вне зависимости от того, проводится ли параллельно иммуносупрессивная терапия или имеется ли предшествующий опыт лечения ингибиторами ФНО- α [14].

Вопрос эффективности АДА у больных, которые перестали получать ИНФ по причине интолерантности или развития вторичной неэффективности к нему, был поставлен в РКИ под названием GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) [43]. В исследование было включено 325 больных с тяжелой или среднетяжелой БК. Больные получали АДА по схеме: 160 мг на нулевой неделе, далее 80 г через 2 недели, вторая группа получала плацебо. Первичной конечной точкой являлось достижение ремиссии, оценка проводилась на 4-й неделе. Из 301 больного, закончившего исследование, индукция ремиссии в группе АДА была достигнута у 21% больных, у 7% — в группе плацебо ($p < 0,001$). У 52% больных на 4-й неделе показано снижение активности болезни не менее чем на 70 баллов по шкале ИАБК, у 38% отмечено снижение активности — не менее 100 баллов по шкале ИАБК. В группе плацебо соответствующие показатели составили 34 и 25% соответственно ($p < 0,05$). Какой-либо разницы по эффективности АДА у групп больных, потерявших способность отвечать на ИНФ или ставших интолерантными к нему, не отмечено. Эти данные противоречат

данным, полученным при РА, которые указывают, что эффективность АДА выше у тех больных, которые стали интолерантными, нежели у тех, у которых предыдущий анти-ФНО- α стал неэффективен [10]. Несмотря на то что частота индукции ремиссии на 4-й неделе выглядит низкой, недавно опубликованные данные показывают, что частота достижения ремиссии увеличивается пропорционально продолжительности поддерживающего этапа лечения АДА [30]. На отрезке 6 и 12 мес соответственно 57 и 40% больных среди ответивших на лечение АДА, но не достигших ремиссии на 4-й неделе, находились в клинической ремиссии. Таким образом, 4-недельный срок представляется слишком коротким для оценки клинической эффективности АДА у больных БК, имевших предшествующий опыт терапии ИНФ.

В случае развития вторичной неэффективности АДА при режиме поддерживающего лечения 40 мг каждые 2 недели уменьшение интервала введения до одной недели восстанавливает действие препарата [39].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Переносимость АДА в проведенных РКИ была хорошей. Анализ длительного открытого лечения препаратом (по данным исследований CHARM и GAIN), представленный Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) в 2007 г., показал, что профиль безопасности препарата был схожим с таковым у ИНФ. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 25% больных, реакции в месте введения препарата — у 20%, злокачественные опухоли — у 1,7%, оппортунистические инфекции — у 2,1%, туберкулез — у 0,2%. Однако данные по безопасности препарата еще недостаточны по сравнению с данными по эффективности. ACG постулирует, что все ингибиторы ФНО- α имеют схожий профиль безопасности [4].

1. Реакции в месте введения и иммуногенность

Подкожно вводимый АДА может вызывать реакции в месте введения препарата. В исследовании CHARM таковые возникали у 2% больных во время индукционного цикла и не более чем у 4,8% больных, находившихся на поддерживающем лечении 40 мг еженедельно [8]. Раздражение и боль в месте введения была отмечена более чем у 4% больных во время индукционного лечения.

Образование АТ к препарату также является типичным для всех ингибиторов ФНО- α . Процесс формирования АТ коррелирует с частотой инфузионных реакций, однако предсказать формирование АТ к препарату у конкретного больного не представляется возможным. Вероятно, что их образование уменьшает степень и выраженность клинического

ответа на проводимое лечение [4]. Тот факт, что АДА не содержит животных или искусственных биомолекул, предполагает более низкую иммуногенность препарата [46]. Так, в исследовании CLASSIC I у 0,7% больных, в CLASSIC II — у 2,6% появлялись анти-Адалимуаб АТ [42; 17].

2. Аутоиммунные заболевания

Появление ауто-АТ — типичный процесс при анти-ФНО- α терапии, однако его клиническое значение не определено. Оказалось, что это не уменьшает эффективность терапии. Серологическими методами показано, что в действительности АДА обладает меньшей иммуногенностью, чем ИНФ [4], однако прямых сравнительных исследований явно недостаточно. В соответствующей информации о препарате утверждается, что примерно у 12% больных, получающих лечение АДА, выявлялись антинуклеарные АТ (АНА) по сравнению с 7% в группе плацебо [1].

3. Малигнизация

Ингибиторы ФНО- α могут повышать риск развития злокачественных опухолей и ускорять их прогрессирование. Осторожность следует соблюдать у больных со злокачественными опухолями в анамнезе, обсуждению должен подвергаться вопрос продолжения лечения у больных с выявленными злокачественными образованиями. Метаанализ исследований ИНФ и АДА при РА выявил, что злокачественные новообразования были выявлены у 29 из 3192 (0,9%) больных, получавших лечение ИНФ или АДА, по сравнению с 3 случаями из 1428 (0,2%) среди больных, получавших плацебо [2]. Ввиду отсутствия данных длительного наблюдения за больными в отношении возможности малигнизации должна быть настороженность со стороны практических врачей. Большая часть опухолей была раком кожи. Риск его появления не повышается при терапии плацебо или низкими дозами ингибиторов ФНО- α , но повышается в 4 раза при лечении высокими дозами ИНФ или АДА. Относительный риск (ОР) развития злокачественного новообразования при продолжающемся лечении ингибиторами ФНО- α равен 3,3 (ДИ 95%). Минимальное число больных для проявления эффекта оказалось равным 154 (ДИ 95%) при лечении в течение 6–12 мес. Схожие результаты опубликованы American College of Physician (ACP) в 2006 г. Выявлено, что риск развития злокачественных новообразований повышается у больных РА, получающих высокие дозы ингибиторов ФНО- α по сравнению с плацебо (ОР 4,3; ДИ 95%) и низкие дозы (ОР 1,4; ДИ 95%). Прямое сравнение двух режимов терапии — высокими и низкими дозами — также показывает увеличение риска в первом случае (ОР 3,4; ДИ 95%).

4. Инфекционные осложнения

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации озвучивается, что постмар-

кетинговые исследования в США среди больных с РА указывают на сопоставимую частоту туберкулеза при лечении разными ингибиторами ФНО- α . Частота зарегистрированных серьезных инфекций при лечении ИНФ была приблизительно 4% в исследовании ACCENT I и II [44; 15], для АДА при назначении каждые 2 недели — 3,6% в исследовании CHARM [8]. Метаанализ, выполненный ACP, выявил повышенный риск серьезных инфекций у больных РА, получающих ингибиторы ФНО- α . Риск не зависел от дозы препарата: при сравнении режимов высоких и низких доз ОР оказался равным 1,4 (ДИ 95%). Метаанализ, выполненный Bongartz и соавт., показал двукратное повышение риска появления серьезных инфекций при лечении ингибиторами ФНО- α независимо от дозы [2]. Минимальное число больных для появления одного случая серьезной инфекции оказалось равным 59 (ДИ 95%) течение 3–12 мес.

АДА хорошо переносился в исследовании CHARM, и его профиль безопасности не отличался от исследований, проведенных ранее с АДА и другими ингибиторами ФНО- α [8]. Частота инфекций была сопоставимой во всех трех компонентах исследования. В докладе ACP говорится, что не было ни одного случая туберкулеза ни в одной из групп АДА, ни в группе плацебо [34].

5. Неврологические расстройства

Неврит зрительного нерва, эпилептический синдром, новые случаи или обострения имеющихся демиелинизирующих заболеваний ЦНС (включая рассеянный склероз) сообщались при применении ингибиторов ФНО- α . Большинство этих случаев описаны при применении ИНФ по причине большего опыта его использования [4]. У больных, получающих АДА, сообщается о двух случаях неврита зрительного нерва [3]. В этой связи предостерегается, что ингибиторы ФНО- α не должны использоваться у больных с известным демиелинизирующим заболеванием.

6. Применение в отдельных демографических группах

Крупных РКИ, оценивающих безопасность применения АДА у беременных, на настоящий момент нет. Тем не менее его применение возможно у беременных в случае, если польза от его применения очевидна. Исследований о применении АДА у детей с БК также нет. Описано два случая его применения у детей с рефрактерной БК [13; 25]. Что касается пожилых больных, то известно более чем о 500 больных с РА старше 65 лет, в том числе о 107 старше 75 лет, получавших АДА в клинических исследованиях. Не выявлено какой-либо разницы в эффективности препарата между этой и более молодой группой больных. Однако риск серьезных инфекций и злокачественных новообразований

у этой группы больных был выше. В этой связи при лечении этой группы больных должна соблюдаться особая осторожность.

СТОИМОСТЬ

Взвешивая риски и пользу лечения больных ВЗК биологическими препаратами, гастроэнтерологи должны учитывать последствия отсутствия лечения ВЗК. Это включает прямую стоимость госпитализации и операции для ВЗК, прямую стоимость лечения побочных эффектов, ассоциированных с длительной небиологической терапией и прямыми затратами, ассоциированными с потерей трудоспособности, или неденежными затратами, такими как снижение качества жизни (КЖ).

Значения опросника КЖ для больных ВЗК (IBDQ) более 170 коррелирует с ремиссией заболевания (ИАБК < 150). У больных, получающих лечение АДА 40 мг подкожно каждые 2 недели или еженедельно в исследовании CLASSIC II, значение опросника более 170 сохранялось, в то время как у больных в группе плацебо быстро снижалось, иными словами, поддержание ремиссии ассоциируется с улучшением КЖ [36]. В исследовании GAIN КЖ у больных, получающих лечение АДА, было достоверно выше, чем в группе плацебо [43].

Исследование, выполненное в Великобритании, установило, что только небольшая часть больных с БК и ЯК проходили стационарное лечение, однако эти больные обеспечили почти половину прямых медицинских затрат, направленных на лечение ВЗК. Анализ случаев госпитализации больных, включенных в исследование SHARM, показал, что частота госпитализации в группе больных, получающих АДА, была достоверно ниже, чем группе больных, получающих плацебо, — 13,9 и 5,9% соответственно ($p < 0,01$) [12]. Лечение АДА оказалось единственным независимым фактором, уменьшающим риск госпитализации.

Доклад ACG, состоящий из анализа базы данных (9811 больных БК, получающих и отменивших терапию стероидами [11]), показал следующее. Затраты, ассоциированные с БК, и общие затраты были достоверно выше среди больных, принимающих стероиды, по сравнению с теми, кто их не принимал. Таким образом, при оценке стоимости лечения препаратами ингибиторами ФНО- α следует учитывать, что эти препараты способствуют отказу от стероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ингибиторами ФНО- α стало значительным прогрессом в лечении ВЗК. Однако вторичная резистентность к наиболее изученному и широко применяемому препарату, ИНФ, или формирование непереносимости к нему, заставляющие отказываться от терапии после определенного периода поддерживающего лечения, являются важной клинической проблемой в гастроэнтерологии.

Как показывают крупные РКИ, АДА эффективен у этих больных, независимо от причины отказа от лечения ИНФ.

Вероятно, для исключения наличия у больного резистентности ко всему классу ингибиторов ФНО- α необходимо определение АТ к препарату. Выявление АТ у больного, получающего ИНФ в течение определенного периода с клиническим эффектом, потерянным впоследствии, указывает на большую вероятность развития эффекта на другой препарат этого же класса.

АДА перспективен в качестве альтернативы ИНФ. По-видимому, препараты сходны по эффективности, и решение о начале биологической терапии с того или другого препарата должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbott Laboratories (2008) Humira prescribing information. Available at: www.humira.com (accessed 4 March, 2008).
2. Bongartz T., Sutton A. J., Sweeting M. J. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials//JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 2275–2285.
3. Chung J. H., van Stavern G. P., Frohman L. P. et al. Adalimumab-associated optic neuritis//J. Neurol. Sci. — 2006. — Vol. 244. — P. 133–136.
4. Clark M., Colombel J. F., Feagan B. C. et al. American Gastroenterological Association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21–23, 2006//Gastroenterology. — 2007. — Vol. 133. — P. 312–339.
5. Colombel J. F., Kamm M. A., Schwartz D. et al. Sustainability of adalimumab in fistula healing and response: 2-year data from CHARM and 12-month open-label extension follow-up study//Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — S497.
6. Colombel, J. F., Kamm, M. A., Schwart, D. et al. Sustainability of adalimumab in fistula healing and response: 2 year data from CHARM and 12-month open-label extension follow-up study//Am. J. Gastroenterol. — 2007a. — Vol. 102 (suppl. 2). — S497 — S498.
7. Colombel J. F., Rutgeerts P., Sandborn W. J. et al. Adalimumab safety in Crohn's disease patients: open-label maintenance following the GAIN and CHARM trials//Am. J. Gastroenterol. — 2007b. — Vol. 102 (suppl. 2). — S496 — S497.
8. Colombel J., Sandborn W. J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the charm trial//Gastroenterology. — 2007c. — Vol. 132. — P. 52–65.
9. Cosnes J., Nion-Larmurier I., Beaugerie L. et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery//Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 237–241.
10. Erickson A. R., Mikuls T. R. Switching anti-TNF-alpha agents: what is the evidence?//Curr. Rheumatol. Rep. — 2007. — Vol. 9. — P. 416–420.
11. Feagan B. G., Loftus E. V., Kamm M. A. et al. Impact of steroid discontinuation on healthcare resource utilization in Crohn's disease//Am. J. Gastroenterol. — 2007a. — Vol. 102 (suppl. 2). — S445 — S446.
12. Feagan B. G., Panaccione R., Sandborn W. J. D et al. An evaluation of adalimumab on the risk of hospitalization in patients with Crohn's disease, data from CHARM//Gastroenterology. — 2007b. — Vol. 132. — P. T1312.
13. Hadziselimovic F. Adalimumab induces and maintains remission in severe, resistant paediatric Crohn disease//J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition. — 2008. — Vol. 46. — P. 208–211.
14. Hanauer S. B., D'Haens G. R., Colombel J. F. et al. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history or concomitant immunosuppressant therapy//Am. J. Gastroenterol. — 2006a. — Vol. 101. — S457.
15. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The Accent I randomised trial//Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1541–1549.
16. Hanauer S. B., Kamm M. A., Colombel J. F. et al. Sustained steroid-free clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease treated with adalimumab//Am J. Gastroenterol. — 2006b. — Vol. 101. — S460.
17. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The Classic-I Trial//Gastroenterology. — 2006c. — Vol. 130. — P. 323–332.
18. Hinojosa J., Gomollon F., Garcia S. et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial//Aliment. Pharmacol. Therap. — 2007. — Vol. 25. — P. 409–418.
19. Ho G.-T., Smith L., Aitken S. et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease//Aliment. Pharmacol. Therap. — 2008. — Vol. 24. — P. 308–315.
20. Humira [R] (adalimumab). Prescribing information. — North Chicago, Ill: Abbott Laboratories; 2008.
21. Karmiris K., Noman M., Vermeire S. et al. Efficacy and safety of Adalimumab in ulcerative colitis patients who failed Infliximab treatment//Gut. — 2008. — Vol. 57 (Suppl. II). — A 66.
22. Lichtenstein G. R., Yan S., Bala M. et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries//Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 91–96.
23. Lichtenstein G. R., Yan S., Bala M. et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease//Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 862–869.
24. Luces C., Bodger K. Economic burden of inflammatory bowel disease: a UK perspective//Expert Rev. Pharmacoeconomics & Outcomes Res. — 2006. — Vol. 6. — P. 471–482.
25. Mian S., Baron, H. Adalimumab, a novel anti-tumor necrosis factor-alpha antibody in a child with refractory Crohn's disease//J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition. — 2005. — Vol. 41. — P. 357–359.
26. Micromedex (2008a) DRUGDEX Evaluations: adalimumab. Available at: www.micromedex.com (accessed 4 March, 2008).
27. Micromedex (2008b) DRUGDEX Evaluations: infliximab. Available at: www.micromedex.com (accessed 4 March, 2008).
28. Mozziconacci N., Vermeire S., Laharie D. et al. Efficacy of a third Anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after a failure of two other anti-TNFs. Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — A663.
29. Munkholm P. Crohn's disease-occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study//Dan. Med. Bull. — 1997. — Vol. 44. — P. 287–302.
30. Panaccione R., Sandborn W. J., D'Haens G. et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active Crohn's disease after infliximab failure: 1-year follow-up of GAIN trial//Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — A133.
31. Panaccione R. Biologic Therapy for Crohn's Disease: Clinical Experience in Patients Who Have Had Previous Anti-TNF Treatment. Inflammatory Bowel Disease Expert Column. Aug 2008.
32. Papadakis K. A., Shaye O. A., Vasiliauskas E. A. et al. Safety and efficacy of adalimumab in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab//Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 75–79.
33. Peyrin-Biroulet L., Laclotte C., Bigard M. A. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: An open-label study. Aliment. Pharmacol. and Therap. — 2007. — Vol. 25. — P. 675–680.
34. Plevy S. ACG 2006 — Current and emerging strategies in biologic therapy for IBD. Medscape. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/548406> (accessed 20 February, 2008).
35. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Munoz S. et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 Cases//Medicine. — 2007. — Vol. 86. — P. 242–251.
36. Rutgeerts P., Diamond R. H., Bala M. et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease//Gastrointest. Endosc. — 2006. — Vol. 63. — P. 433–442.
37. Rutgeerts P., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease//Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 402–413.
38. Rutgeerts P. J., Melilli L. E., Li J. et al. Adalimumab maintains improvement in Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) scores over 1 year following the initial attainment of remission in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results of the Classic II study//Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — T1125.
39. Sandborn W. J., Colombel J. F., Rutgeerts P. et al. Benefits of dosage adjustment with adalimumab in Crohn's disease: an analysis of the CHARM trial//Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — A347.
40. Sandborn W. J. Clinical perspectives in Crohn's disease. Moving forward with anti-TNF-alpha therapy: current needs and future treatments//Rev. Gastroenterol. Disord. — 2007. — Vol. 7, Suppl. 2. — S23 — S35.
41. Sandborn W. J., Hanauer S., Loftus Jr. E. V. et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease//Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1984–1989.
42. Sandborn W. J., Hanauer S. B., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the Classic II trial//Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1232–1239.
43. Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R. et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial//Ann. Intern. Med. — 2007a. — Vol. 146. — P. 829–838.
44. Sands B. E., Anderson F. H., Bernstein C. N. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease//N. Engl J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 876–885.
45. Seiderer J., Brand S., Dambacher J. et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease — safety and efficacy in an open-label single centre study//Aliment. Pharmacol. and Therap. — 2007. — Vol. 25. — P. 787–796.
46. Sorbera L. A., Rabasseda X., Castaner R. M. Adalimumab//Drugs Future. — 2001. — Vol. 26. — P. 639–646.
47. Youdim A., Vasiliauskas E. A., Targan S. R. et al. A pilot study of adalimumab in infliximab allergic patients//Inflammatory Bowel Diseases. — 2004. — Vol. 10. — P. 333–338.