

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА АДАЛИМУМАБА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Мезенова Т.В.¹, Юрин Т.О.¹, Усачева Ю.В.¹, Тюрин В.П.¹,
Елонаков А.В.²

УДК: 616.72-002.772:615.038

¹ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.Н. Пирогова

² МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Резюме

В статье представлены эффективность, безопасность и переносимость ингибитора ФНО α адалимумаба у больных ревматоидным артритом. Показана его высокая эффективность и хорошая переносимость. Нежелательные явления установлены у 30,4% больных, наиболее частыми из которых были повышение уровня трансаминаз (16,1%) и креатинина (14,3%).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибитор ФНО α , адалимумаб.

EFFICIENCY, SAFETY AND TOLERABILITY GENETIC ENGINEERING BIOLOGICAL PREPARATION ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Mezenova T.V., Jurin T.O., Usacheva Yu.V., Tyurin V.P., Elonakov A.V.

The article presents the efficacy, safety and tolerability of TNF α inhibitor adalimumab in 35 patients with rheumatoid arthritis. Shown to be highly effective and well tolerated. Adverse events were established in 30.4% of patients, the most frequent of which were elevated levels of transaminase (16.1%) and creatinine (14.3%).

Keywords: rheumatoid arthritis, TNF α inhibitor, adalimumab.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний человека – его распространенность в популяции колеблется от 0,5 до 1,5% [1]. В России распространенность РА по данным эпидемиологических исследований составила 671,0 на 100000 населения. В структуре ревматических заболеваний он встречается у 10% больных. Ежегодная частота возникновения новых случаев заболевания составляет около 0,05%. Женщины болеют значительно чаще, чем мужчины – в соотношении 3:1 [2].

РА является важной медико-социальной проблемой, поскольку у большинства пациентов трудоспособного возраста приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 3–7 лет [3, 4].

Заболевание характеризуется тяжелым течением, поскольку прогрессирующее аутоиммунное воспаление приводит к развитию синовита, разрушению хряща, катаболическим нарушениям, развитию внесуставных или системных проявлений заболевания. Даже в случае клинической эффективности базисной терапии, новые эрозии в суставах формируются у 30% больных в течение года, а через 5 лет более 50% больных РА становятся инвалидами [5].

Основными целями лечения при РА являются:

1. Купирование симптомов заболевания, достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни;
2. Торможение прогрессирования структурных изменений в суставах и соответствующих функциональных нарушений;
3. Улучшение качества жизни больных, сохранение трудоспособности [6, 7].

Отсутствие четко разработанной теории патогенеза РА существенно затрудняет его лечение. В течение длительного времени основными препаратами для лечения РА оставались нестероидные противовоспалительные препараты, базисные препараты – сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, а также внутрисуставное и периартикулярное введение глюкокортикоидов [8]. Однако результаты лечения РА одним или даже двумя базисными иммуносупрессивными препаратами не всегда были удовлетворительными. В последние десятилетия в ревматологии произошли существенные изменения, связанные с активным внедрением в клиническую практику так называемых «генно-инженерных биологических препаратов», действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматических заболеваний – провоспалительные интерлейкины. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований генно-инженерные препараты превосходят по эффективности метотрексат, который рассматривался как «золотой стандарт» фармакотерапии РА небиологическими базисными противовоспалительными препаратами. Для биологических препаратов характерно наличие глубокого влияния на механизмы деструкции суставов, что находит отражение в достоверном снижении темпов прогрессирования рентгенологических изменений, развитии клинической ремиссии и улучшении функциональных показателей [9].

Среди основных биологических препаратов, зарегистрированных для лечения РА, особый интерес представляют ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО α) одного из основных провоспалительных цитокинов. В настоящее время они рассматриваются как одни из самых эффективных лекарственных препаратов для лечения РА,

поскольку препараты этого класса в наибольшей степени соответствуют представлениям о «болезнь-контролирующих» средствах [10, 11]. Они в значительной степени уменьшают непосредственные проявления артрита, улучшают функциональные возможности пациента и существенно тормозят деструкцию суставов, приводя к ремиссии заболевания с недостижимой ранее частотой. 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%, а по данным 5-летнего исследования ARMADA – до 52% [12–14].

В настоящее время официально разрешены и широко применяются 5 антагонистов ФНО α : инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб и адалимумаб. Адалимумаб (АДА) занимает среди них особое положение. Прежде всего, в отличие от химерного антитела инфликсимаба, содержащего 25% мышинового белка, он является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО α , состоящим полностью из человеческого белка, и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Это дает основание рассчитывать на лучшую переносимость препарата. В отличие от этанерцепта, имеющего структуру человеческого растворимого рецептора ФНО α , АДА блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО α на своей мембране [15].

В отличие от инфликсимаба, АДА разрешен в качестве монотерапии (без комбинирования с метотрексатом) и демонстрирует при этом весьма высокую эффективность. Так, U. Moller Dohn и соавт. (2009) доказали возможность заживления эрозий и регрессирования эрозивного процесса при лечении АДА в течение 12 мес. Сходные результаты были получены B.Sands и соавт. (2004), причем авторы отметили появление лечебного эффекта уже через 1–7 дней от начала терапии, а переносимость препарата была сопоставимой с переносимостью плацебо [16].

В этой связи изучение эффективности, безопасности и переносимости препарата АДА в терапии ревматоидного артрита представляется весьма актуальным и значимым.

Материал и методы исследования

В исследование включено 35 больных РА, проходивших лечение в период с 2006 по 2012 годы. Мужчин было 5, женщин – 30. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 24 лет, в среднем составила $7,96 \pm 6,4$ лет. Возраст пациентов был от 22 до 70 лет, в среднем $45,29 \pm 13,54$ лет. В исследовании принимали участие больные РА с высокой активностью болезни: индекс DAS28 в среднем составил $5,8 \pm 0,70$. У 12% пациентов отмечались системные проявления заболевания в виде амиотрофии, синдрома Рейно, поражения почек (гломерулонефрит) и анемии.

До начала исследования все пациенты получали НПВП и базисную терапию, в том числе сульфасалазин – 14,3% (5), метотрексат – 48,6% (17) и лефлуномид – 37,1% (13) пациентов. В данное исследование не включались больные, ранее получавшие биологические препараты. Показанием к назначению генно-инженерной биологической терапии явилось отсутствие эффекта от терапии базисными противовоспалительными препаратами и сохранение высокой активности заболевания ($\text{DAS28} > 3,5$). Обследование пациентов было стандартным [17]: определяли продолжительность утренней скованности в минутах, число припухших и болезненных суставов, лабораторные показатели – уровень СРБ, СОЭ. Активность РА определялась с помощью индекса DAS28 по таким показателям, как число припухших и болезненных суставов из 28, СОЭ.

АДА назначали с учетом зарегистрированных показаний подкожно в дозе 40 мг с интервалом введения каждые 2 недели. Через 12, 24, 48 недель терапии (табл. 1) оценивали клинические и лабораторные проявления РА, активность по индексу DAS28, лабораторную активность (СОЭ, СРБ), переносимость препарата, частоту инфузионных реакций, побочных эффектов.

Табл. 1. Динамика клинических показателей на фоне терапии АДА

Показатели		До лечения	12 недель	24 недели	48 недель
Болезненные суставы (абс. число)	n = 35	$12,9 \pm 3,8$	$8,6 \pm 3,7^*$ $p_1 < 0,0001$	$5,2 \pm 3,4$ $p_2 < 0,001$	$3,0 \pm 2,0$ $p_3 < 0,008$
Припухшие суставы (абс. число)	n = 35	$8,1 \pm 2,1$	$6,8 \pm 4,2^*$ $p_1 < 0,1$	$3,4 \pm 3,1^*$ $p_2 < 0,001$	$1,4 \pm 1,8^*$ $p_3 < 0,009$
Утренняя скованность (мин)	n = 35	$246,6 \pm 120,6$	$85,5 \pm 110,2$ $p_1 < 0,001$	$5,7 \pm 12,0^*$ $p_2 < 0,009$	$2,4 \pm 12,0$ $p_3 > 0,3$

Примечание: * p_1 – достоверность различия до лечения и на 12 неделе лечения, p_2 – достоверность различия между 12 и 24 неделями, p_3 – достоверность различия между 24 и 48 неделями лечения.

Результаты собственного исследования

Применение АДА в лечении больных РА определило довольно быструю положительную динамику клинической картины у большинства пациентов. К 12 неделе терапии (рис. 1) достоверно уменьшились среднее количество болезненных с $12,9 \pm 3,8$ до $8,6 \pm 3,7$ ($p_1 < 0,0001$) и припухших суставов с $8,1 \pm 2,1$ до $6,8 \pm 4,2$ ($p_1 < 0,1$), а также утренняя скованность с $246,6 \pm 120,6$ мин. исходно, до $85,5 \pm 110,2$ мин. ($p_1 < 0,001$).

Противовоспалительный эффект АДА подтверждался динамикой лабораторных методов исследования (табл. 2). До начала терапии медианы острофазовых показателей свидетельствовали о наличии выраженной активности РА у большинства пациентов. Так, показатель СОЭ превышал референсные значения в 5 раз, достигая $50,8 \pm 14,0$ мм/ч, а уровень СРБ – $43,1 \pm 17,8$. Уже через 12

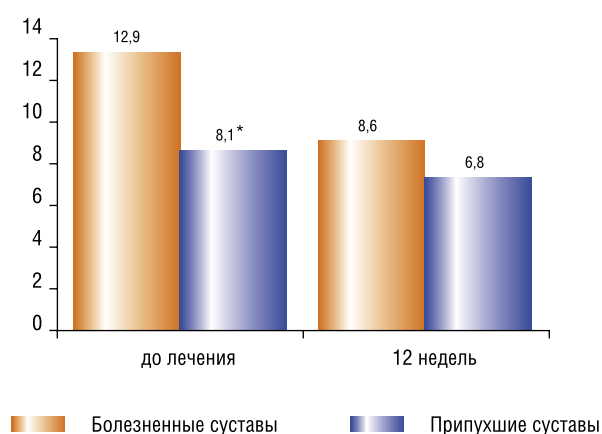


Рис. 1. Динамика среднего количества болезненных и припухших суставов через 12 нед. терапии АДА
Примечание: достоверность различия $p < 0,05$.

Табл. 2. Динамика лабораторных показателей, индекса активности DAS-28 на фоне терапии АДА

Показатели		До лечения	12 недель	24 недели	48 недель
Гемоглобин г/л	n = 35	110,9 ± 18,8	129,8 ± 10,2 $p_1 < 0,0002$	129,9 ± 8,2 $p_2 > 0,9$	130,8 ± 10,1 $p_3 > 0,7$
СОЭ мм/час	n = 35	50,8 ± 14,0	19,6 ± 8,4 $p_1 < 0,0001$	14,2 ± 8,7* $p_2 > 0,1$	10,2 ± 10,8 $p_3 > 0,2$
СРБ мг/л	n = 35	43,1 ± 17,8	12,7 ± 12,1 $p_1 < 0,001$	4,4 ± 4,1 $p_2 < 0,001$	1,6 ± 1,9 $p_3 < 0,01$
Индекс активности DAS28	n = 35	5,8 ± 0,7	4,7 ± 0,9 $p_1 < 0,002$	3,4 ± 0,8 $p_2 < 0,001$	3,1 ± 0,8 $p_3 > 0,2$

Примечание: * p_1 – достоверность различия до лечения и на 12 неделе лечения, p_2 – достоверность различия между 12 и 24 неделями, p_3 – достоверность различия между 24 и 48 неделями лечения.

недель терапии СОЭ снижалась практически в 3 раза и ее средние значения составили $19,6 \pm 8,4$ мм/ч ($p_1 < 0,0001$). Уровень СРБ также значимо снизился – до $12,7 \pm 12,1$ ($p_1 < 0,001$). Уровень гемоглобина, напротив, достоверно увеличился – с $110,9 \pm 18,8$ г/л до $129,8 \pm 10,2$ г/л ($p_1 < 0,0002$).

Выраженное влияние проводимой терапии на клинико-лабораторные показатели нашло свое отражение в изменении индекса DAS28. Если до начала терапии его значения свидетельствовали о высокой активности процесса ($5,8 \pm 0,7$), то спустя 12 недель от начала лечения АДА произошло его достоверное снижение до $4,75 \pm 0,9$ ($p_1 < 0,002$).

В дальнейшем сохранялась выраженная положительная динамика клинико-лабораторных показателей под влиянием лечения АДА (табл. 1). К 24-ой неделе терапии произошло достоверное сокращение количества припухших и болезненных суставов (до $3,4 \pm 3,1$ и $5,2 \pm 3,4$

соответственно, $p_2 < 0,001$), а среднее время утренней скованности составляло лишь $5,7 \pm 12,0$ мин ($p_2 < 0,009$). Столь же выраженной была и динамика СРБ (табл. 2): по сравнению с предшествующим измерением его уровень снизился в 3 раза и достиг практически нормальных значений ($4,4 \pm 4,1$, $p_2 < 0,001$). Положительная динамика, зарегистрированная у большинства пациентов к 24-ой неделе терапии АДА отразилась и на индексе DAS28: он снизился до $3,4 \pm 0,8$ ($p_2 < 0,001$), по сравнению с 12 недель.

Через год лечения у большинства пациентов суставные проявления заболевания были незначительными – количество припухших суставов составило $1,4 \pm 1,8$ ($p_3 < 0,009$), а среднее число болезненных суставов уменьшилось до $3,0 \pm 2,0$ ($p_3 < 0,008$). Однако, следует отметить, что время утренней скованности хотя и уменьшилось до $2,4 \pm 12,0$ мин., но различия с показателем на 24-ой неделе терапии было статистически недостоверным.

Из лабораторных показателей на 48 неделе уровни гемоглобина и СОЭ достоверно не различались. Значения СРБ достоверно уменьшились (до $1,6 \pm 1,9$, $p_3 < 0,01$), по сравнению с 24 недель терапии, что указывает на продолжающийся противовоспалительный эффект препарата. Индекс DAS28 сохранял тенденцию к дальнейшему снижению, но различие с 24 недель терапии не было недостоверным. Согласно критериям EULAR ремиссии достигли 6% пациентов.

Оценка переносимости и безопасности адалимумаба

Наблюдение за пациентами, получавшими лечение АДА, позволило установить, что в целом переносимость препарата была удовлетворительной в течение года терапии. Нежелательные явления установлены у 30,4% больных. А.Н. Bennett с соавт. (2005) в реальной клинической практике НЯ зарегистрировали 17% из 70 больных [18]. К 24-ой неделе у 16,1% (6) пациентов отметили транзиторное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) более 3-х норм, максимально до 420 Ед/мл. В дальнейшем все показатели нормализовались на фоне терапии «гепатопротекторами» и удлинения интервала введения препарата. Кроме того, у 14,3% (5) пациентов было диагностировано повышение креатинина максимально до 146 мкмоль/л, также носившее транзиторный характер и не повлиявшее на продолжение терапии. К моменту окончания курса лечения АДА (48-я неделя) ни у одного пациента инфузионных реакций на препарат не отмечено.

Поскольку многие авторы указывают на повышение риска развития тяжелых инфекций и реактивации очагов латентной инфекции при использовании ингибиторов ФНОα [19], особое внимание при наблюдении за пациентами уделялось именно данному аспекту. В результате на всем протяжении курса лечения ни одного случая инфекционных осложнений терапии АДА, а также случаев смерти, развития злокачественных опухолей зарегистрировано не было.

Обсуждение результатов

Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность АДА в лечении пациентов с ревматоидным артритом. Особенно ярко его эффект проявлялся при анализе динамики утренней скованности – уже через 12 недель лечения произошло достоверное снижение данного показателя, а к моменту окончания курса терапии длительность утренней скованности уменьшилась по сравнению с первоначальными значениями практически в 100 раз. Весьма выраженной была и динамика показателей острофазовых реакций – СОЭ и СРБ, что нашло отражение и в достоверном снижении индекса DAS28 – к 48-й неделе лечения было зафиксировано его уменьшение по сравнению с исходным уровнем практически в 2 раза. Интересно отметить, что положительная динамика по всем анализируемым показателям была зафиксирована уже к 12-ой неделе лечения, что соответствует наблюдениям при лечении блокаторами ФНОα [2, 20].

Полученные результаты вполне согласуются с вышеприведенными литературными данными о высокой эффективности АДА в терапии РА. Так, в исследовании ARMADA к 24 неделе лечения ответ на терапию АДА по ACR50 наблюдался у 55,2%, по ACR70 – у 26,9% больных РА [21]. В исследовании DREAM удовлетворительный и хороший ответ на лечение АДА по критериям EULAR, основанным на индексе DAS28 отмечен у 78% больных [21, 22]. Таким образом, в нашей группе пациентов положительный ответ на терапию АДА оказался вполне сопоставимым с данными зарубежных контролируемых исследований и проспективных наблюдений в рамках регистров.

Кроме того, на большой группе больных РА было показано, что независимо от длительности заболевания лечение АДА приводило к значительно меньшим потерям трудоспособности, чем лечение традиционными базисными препаратами [23, 24]. F.C. Breedveld и соавт. (2008) отметили, что применение АДА у пациентов с ранним агрессивным РА характеризовалось выраженным лечебным эффектом и хорошей переносимостью в течение 5 лет [6]. В другом исследовании были получены практически аналогичные результаты у больных РА, рефрактерных к традиционным базисным препаратам [25].

По мере накопления клинического опыта применения антагонистов ФНОα стало очевидным, что их использование ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации. В ходе клинических исследований было выявлено увеличение частоты развития и тяжести течения инфекций, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза. Помимо этого регистрировались случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом.

В то же время, данные, касающиеся риска развития инфекций, были весьма противоречивыми. По данным крупного когортного исследования, включавшего более 5 тыс. больных РА, риск развития верифицированных бактериальных инфекций у пациентов, получавших ингибиторы ФНОα, был в 2 раза выше в целом и в 4 раза выше в течение первых 6 мес. терапии по сравнению с таковыми, принимавшими метотрексат, [26]. Повышенная частота развития инфекционных осложнений при лечении ингибиторами ФНОα подтверждается данными национальных регистров. Так, среди 709 больных РА, включенных в Британский регистр биологических препаратов, частота серьезных инфекционных осложнений в течение первых 90 дней терапии ингибиторами ФНОα превышала таковую при лечении другими биологическими препаратами в несколько раз [27]. Напротив, в таких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, как ARMADA, STAR и PREMIER не было выявлено различий в частоте развития инфекционных осложнений в группах больных, использовавших в лечении РА метотрексат и адалимумаб [28, 29].

Что касается переносимости и безопасности адалимумаба, то ее следует признать удовлетворительной, что вполне согласуется с результатами других исследований [21, 25, 29]. В исследовании PREMIER, которое включало 268 пациентов, серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 18,5%, а в исследовании STAR, включавшем 636 пациентов, серьезные нежелательные явления выявлены в 5,3%. В нашем исследовании не было случаев неэффективности АДА у больных РА. Главный риск применения ингибиторов ФНОα – развитие инфекционных осложнений, особенно в первые недели лечения, аллергические (инфузионные), иммунологические реакции, гематологические нарушения на ранних сроках лечения – в нашем исследовании практически не встречались. Между тем, Е.Л. Насонов с соавт. (2007) в своем обзоре указывают, что частота инфекционных осложнений терапии ингибиторами ФНОα достигает при лечении АДА – 11–17% [19].

Выводы

1. Адалимумаб характеризуется быстрым противовоспалительным эффектом в течение первых 24 недель терапии с последующим некоторым уменьшением противовоспалительной активности.
2. Переносимость адалимумаба была удовлетворительной. Нежелательные явления нами установлены редко у 30,4% больных. Наиболее частые – повышение уровня печеночных ферментов (16,1%) и креатинина (14,3%).

Литература

1. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб., 2000: 3–96.
2. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Базоркина Д.И. и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования). Тер. архив. 2010;82(5): 9–14.

3. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 14 (1): 72–75.
4. Blom M., Wenink M., Huijbens R. et al. Altered Circulating Cytokine Pattern after Administration of Rituximab is Correlated with Response to Therapy in Rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 2008; 58 (9): 450.
5. Dixey J., Solymossy C., Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J. Rheumatol.* 2004; 69: 48–54.
6. Emery P., Suarez-Almazor M. Rheumatoid Arthritis. *ClinEvid.* 2003; 10: 1454–1476.
7. Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2005; 19: 1: 163–177.
8. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. Лечащий врач. 2007; 2: 11–14.
9. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М., 2006: 118.
10. Алекберова З.С. Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита. Научно-практич. Ревматология. 2007; 4: 103–108.
11. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите. *Клин.фармакол. терапия.* 2007; 1: 71–74.
12. Klareskog L., Heijde D., van der, Jager G. de et al. 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: 675–681.
13. 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: 1662–1665.
14. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long-term efficacy, remission, and safety of adalimumab (Humira) plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (Suppl. 9): 1497.
15. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Адалимумаб в терапии раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008; 2: 20–22.
16. Sands B., Anderson F., Bernstein C. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (9): 876.
17. Насонов Е.Л. Ревматические болезни. Национальное руководство. М., 2008: 437.
18. Bennett A.N., Peterson P., Zain A. et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology.* 2005; 44: 1026–1031.
19. 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. – № 4. – С. 1–11. 2006; 8(4): 314–324.
20. Kievit W., Adang EM., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *ARD Online First*, published on January 3, 2008 as 10.1136/ard.2007.083675.
21. 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(1): 35–45.
22. Burmester G., Van de Putte L., Rau R. et al. Sustained efficacy of adalimumab monotherapy for more than four years in DMARD-refractory RA. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (Suppl. 1): 192.
23. Bejarano V., Quinn M., Conaghan P.G. et al. Adalimumab plus methotrexate improves work stability and reduces job loss in early rheumatoid arthritis (RA): Results of the PRevention of Work Disability (PROWD) study. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 176.
24. Halpern M.T., Cifaldi M., Quien T. Impact of adalimumab on rheumatoid arthritis (RA) outcomes: Comparison of an open-label extension study and a registry-based control group. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 171.
25. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1): 26–37.
26. Curtis J.R., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(4): 1125–1133.
27. Dixon W.G., Symmons D.P., Lunt M. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9): 2896–2904.
28. Breedveld F.C., Kavanaugh A., van Riel P. et al. Initial combination therapy with adalimumab and methotrexate sustains clinical remission and response for early RA patients treated through year 5. Presented at ACR Annual Scientific Meeting. 2008: 996.
29. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- α 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(12): 2563–2571.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Юрина Татьяна Олеговна
Тел.: +7 (909) 934-78-94
e-mail: 9099347894@mail.ru