

Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Перспективы применения адалимумаба в терапии ювенильного ревматоидного артрита

ОБЗОР ПОСВЯЩЕН ПРИМЕНЕНИЮ ОДНОГО ИЗ ИНГИБИТОРОВ ФНО α — АДАЛИМУМАБА — ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ. ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ ОТДЕЛЬНЫХ ОТКРЫТЫХ, А ТАКЖЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АДАЛИМУМАБА. АНАЛИЗ МНОГОЧИСЛЕННЫХ ОПУБЛИКОВАННЫХ МАТЕРИАЛОВ ПОКАЗАЛ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АДАЛИМУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА, РЕВМАТОИДНОГО УВЕИТА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, УВЕИТ, ЛЕЧЕНИЕ, АДАЛИМУМАБ.

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 02.10.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

54

Ревматоидный артрит (РА) — является самым частым из аутоиммунных заболеваний человека, его распространенность составляет около 0,5–1% всего населения земного шара.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — является наиболее частым заболеванием среди ревматических болезней в педиатрической практике.

В основе патогенеза РА и ЮРА 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) α [2]. ФНО α представляет собой негликозилированный белок, секреторная часть которого состоит из 157 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 17 кД. Ген ФНО α представлен одной копией на 6-й хромосоме человека внутри главного комплекса гистосовместимости [3]. ФНО α обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство из которых могут иметь фундаментальное значение в развитии клинических проявлений и патогенезе поражений суставов при РА и ЮРА (табл.) [4]. Таким образом, блокирование эффектов ФНО α является эффективным методом аниревматической терапии. На сегодняшний день существует 3 основных блокатора ФНО α : инфликсимаб — химерное (75% человеческого белка и 25% мышиного) моноклональное антитело, этанерцепт — комбинированный белок, состоящий из человеческого растворимого рецептора р75 ФНО α , 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 α . Адалимумаб может вызывать активацию комплемента, что приводит к лизису клеток, на поверхности которых находится ФНО α . Препарат не связывается и не блокирует

Ye.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva,
R.V. Denisova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Prospect in treatment of juvenile rheumatoid arthritis with adalimumab

THIS REVIEW IS DEDICATED TO TREATMENT OF RHEUMATOID DISEASES IN ADULTS AND CHILDREN WITH ONE OF TNF α -BLOCKERS ADALIMUMAB. THE DATA FROM SINGLE, OPEN-LABELED, AND MULTICENTER DOUBLE-BLINDED PLACEBO-CONTROLLED STUDIES OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ADALIMUMAB IS PRESENTED. ANALYSIS OF MANY PUBLISHED INFORMATION SHOWED HIGH ACTIVITY AND SAFETY OF ADALIMUMAB FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS, ANKYLOSING SPONDYLITIS, RHEUMATOID UVEITIS IN ADULTS AND CHILDREN.

KEY WORDS: CHILDREN, RHEUMATOID ARTHRITIS, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, UVEITIS, TREATMENT, ADALIMUMAB.

Таблица. Биологические эффекты ФНО α

Объекты	Эффект
Клетки сосудистого эндотелия	- Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) посредством активации NF-κB - Стимуляция ангиогенеза - Нарушение антикоагулянтной активности (стимуляция синтеза тканевого фактора, подавление синтеза тромбомодулина)
Лимфоциты	Развитие лимфоидной ткани, модификация CD44 и способности связываться с лигандом
Дендритные клетки	Способствует созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных тканей во вторичные лимфоидные органы
Нейтрофилы	Активация
Тромбоциты	Активация
Фибробласты	Пролиферация
Синовиоциты	Пролиферация
Провоспалительные цитокины	Индуктирует синтез ИЛ 1, ИЛ 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	Индуктирует синтез RANTES, ИЛ 8, MIP-1 α , MCP-1
Другие провоспалительные медиаторы	Индуктирует синтез ПГЕ ₂ посредством активации ЦОГ-2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	Индуктирует синтез коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	- Усиливает боль - Индуктирует кахексию - Индуктирует лихорадку - Мобилизует кальций из костей - Модулирует апоптоз

лимфотоксин (ФНО β), влияет на уровень молекул адгезии, участвующих в лейкоцитарной миграции (ELAM-1, VSAM-1 и ICAM-1). Адалимумаб вводится подкожно один раз в 2 недели, период его полураспада также составляет 2 недели.

В результате лечения антителами к ФНО α у пациентов с РА снижается сывороточная концентрация С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 6 и СОЭ. Также зарегистрировано снижение в сыворотке крови уровня металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-3), которые способствуют разрушению хрящевой ткани.

Адалимумаб отличается от других ингибиторов ФНО α . Во-первых, представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, что обуславливает низкую иммуногенность и снижение частоты аллергических реакций. Во-вторых, единственный зарегистрированный в России препарат для использования в амбулаторных условиях. Метод и режим дозирования удобны для большинства пациентов. В отличие от этанерцепта адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО α . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО α на своих мембранах.

Адалимумаб разрешен к применению в США (FDA, декабрь 2002) и странах Западной Европы (EMA, 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 РА. Препарат также применяется для лечения анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита и ЮРА. Контролируемые клинические испытания показали, что адалимумаб при еженедельном подкожном введении эффективен и безопасен у взрослых пациентов с ревматоид-

ным и псориатическим артритом [6–9]. Длительные исследования продемонстрировали продолжительную эффективность адалимумаба при лечении РА. Безопасность адалимумаба была сравнима с другими анти-ФНО препаратами (инфликсимаб, этанерцепт) [7, 10, 11].

Первые результаты об эффективности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом были представлены в 2006 г. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PREMIER сравнивалась эффективность комбинации адалимумаба с метотрексатом с монотерапией адалимумабом и метотрексатом [12]. В исследование было включено 799 пациентов с ранним агрессивным РА (продолжительность болезни составила менее 3-х лет), ранее не получавших метотрексат. Больные еженедельно получали метотрексат и/или подкожно адалимумаб в дозе 40 мг. Результаты исследования показали, что к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинированную терапию, у 46 и 41% больных, получавших монотерапию метотрексатом и адалимумабом соответственно. По данным рентгенологического обследования к концу 1-го и 2-го года лечения в группе больных, получавших комбинацию адалимумаба с метотрексатом, зарегистрировано более медленное прогрессирование костно-хрящевой деструкции (индекс Шарпа составил 1,3 и 1,9 соответственно) по сравнению с пациентами, лечившимися метотрексатом (индекс Шарпа — 5,7 и 10,4 через 1 и 2 года соответственно) и адалимумабом (индекс Шарпа — 3,0 и 5,5 через 1 и 2 года соответственно). К концу 2-го года терапии у 49% пациентов, получавших адалимумаб в сочетании с метотрексатом, развилась ремиссия заболевания.

Таким образом, в популяции пациентов с ранним агрессивным РА комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом была более эффективной, чем монотерапия этими препаратами.

Результаты большого открытого многоцентрового исследования (ReAct) эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами были опубликованы в 2007 г. [13]. В исследование было включено 6610 пациентов с РА, которые получали монотерапию адалимумабом в дозе 40 мг/нед подкожно и комбинацию биологического агента с болезньюмодифицирующими препаратами в течение 12 нед. Серьезные инфекционные осложнения были зарегистрированы у 3,1% пациентов (включая активный туберкулез), демиелинизирующие заболевания — у 0,06%, системная красная волчанка — у 0,03%. К 12 нед терапии у 69% пациентов зарегистрировано 20% улучшение, у 42% больных — 50% улучшение и у 18,4% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) у 33% больных был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ.

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов, ранее получавших другие анти-ФНО препараты. Так, из 899 пациентов с РА, лечившихся ранее инфликсимабом и/или этанерцептом, у 56,7% зарегистрировано 20% улучшение, у 32,2% больных — 50% улучшение и у 12,5% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям Европейской лиги против ревматизма у 20,3% больных был зарегистрирован хороший, а у 73,8% — удовлетворительный ответ [14]. Результаты данных исследований свидетельствует об отсутствии существенной разницы в эффективности и частоте возникновения побочных эффектов между пациентами, кто ранее не получал анти-ФНО препараты, и теми, кто лечился инфликсимабом или этанерцептом [14–19].

Адалимумаб с успехом применяется для лечения анкилозирующего спондилита [20]. В исследование было включено 46 пациентов. Во время первой фазы (двойное слепое рандомизированное исследование, 12 нед) проводилось сравнение эффективности адалимумаба с плацебо. Из 46 пациентов 22 получали адалимумаб, а 24 — плацебо. Полученные результаты показали 40% улучшение по критериям ASAS (Международная рабочая группа по изучению анкилозирующего спондилита) у 54,5% пациентов, получавших адалимумаб, и у 12,5% — плацебо ($p = 0,004$). Во время второй открытой 52-недельной фазы уже все пациенты получали адалимумаб, и хороший эффект терапии сохранялся на протяжении всего времени наблюдения.

Проводилась также оценка влияния адалимумаба на минеральную плотность костной ткани у пациентов с РА [21]. Все 50 пациентов были с активным РА (DAS 28 — индекс активности болезни $> 3,2$) и получали адалимумаб 40 мг/2 нед, постоянную дозу метотрексата и некоторые — низкую дозу преднизолона (10 мг/сут). Через год терапии минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков и шейки бедренной кости практически не изменилась: $+0,3\%$ и $+0,3\%$ соответственно. В то же время у пациентов, получавших преднизолон, прирост составил $+2,5\%$ по сравнению с теми, кто не получал ($-0,7\%$; $p = 0,015$). Полученные результаты показывают, что адалимумаб позволяет остановить потерю минеральной плотности костной ткани.

Опубликованы также результаты открытого пилотного исследования эффективности адалимумаба у пациентов с РА, ранее получавших инфликсимаб [22]. Из 41 больного к 16 нед терапии у 46% было зарегистрировано 20% улуч-

шение по критериям АКР, у 28% — 50% улучшение; у 61% — средний ответ по критериям EULAR и у 17% — хороший ответ. Стоит отметить, что не было получено достоверной зависимости между концентрацией антител к инфликсимабу и эффективностью адалимумаба. Таким образом, адалимумаб оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом у пациентов с РА.

Представляет особый интерес исследование, посвященное влиянию адалимумаба на качество жизни пациентов с РА [23]. Это было открытое рандомизированное исследование, где оценивалось влияние комбинированной терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом и монотерапии метотрексатом на качество жизни пациентов с РА. В исследовании участвовало 525 пациентов, оценка качества жизни проводилась по опроснику SF-36. Суммарная оценка физического здоровья на 52-й неделе лечения в группе комбинированной терапии статистически значимо не отличалась от популяционной нормы (47,5 и 48,3 балла; $p = 0,25$), в то время как у пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, оценка физического здоровья была ниже (44,2 и 48,3 балла; $p < 0,001$). Через 2 года лечения высокая оценка качества жизни у пациентов, получавших адалимумаб в сочетании с метотрексатом, сохранялась.

В настоящее время опубликованы первые данные применения адалимумаба в России [24]. В исследование было включено 24 пациента с активным РА (DAS28 $> 5,1$), средняя продолжительность болезни составила 6,4 года. Все больные получали адалимумаб 40 мг/2 нед амбулаторно. К 24 нед лечения хороший эффект по критериям EULAR наблюдался у 8 (33,4%) больных, удовлетворительный — у 14 (58,3%), не удалось получить эффекта у 2 (8,3%) больных. Эффект терапии не зависел от возраста, предшествовавшей терапии, наличия сопутствующей патологии, наблюдался у больных с различной продолжительностью ревматоидного артрита. За время наблюдения в данной группе больных серьезных нежелательных явлений, случаев туберкулезной инфекции не зафиксировано.

Первые результаты лечения адалимумабом в детской ревматологической практике были представлены D. Lovell и соавт. в 2004 г. Было проведено многоцентровое открытое исследование, в которое вошло 177 больных ЮРА в возрасте от 4 до 17 лет. Эффект оценивался у 155 пациентов, прошедших 16-недельный курс лечения адалимумабом. Все дети были с полиартикулярным суставным синдромом, число припухших суставов превышало 5, число суставов с нарушением функции — 3. Критерием включения в исследование явилась неэффективность монотерапии метотрексатом или развитие толерантности к проводимой терапии. Всем детям проводились подкожные инъекции адалимумаба в дозе 24 мг/м² поверхности тела еженедельно; 52% больных продолжали получать метотрексат. Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4, 8, 12 и 16 недель от начала терапии. Критериями эффективности служили: число опухших и болезненных суставов, число суставов с нарушением функции, качество жизни (оценивалось по опроснику качества жизни у детей Childhood Health Assessment Questionnaire), сывороточный уровень С-реактивного белка. Результаты исследования показали, что уже ко 2-й неделе лечения 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было зарегистрировано у 67% больных, к 4-й неделе — в 77% случаев. Через 16 нед от начала терапии 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР было достигнуто у 88% детей, получавших монотерапию адалимумабом, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных,

включенных в исследование. Адалимумаб хорошо переносился детьми, не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов.

Позже теми же авторами были представлены результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого 48-недельного исследования, в котором оценивались эффективность и безопасность лечения адалимумабом [25]. В данное исследование вошли дети с ювенильным ревматоидным артритом, участвовавшие в открытом испытании и у которых было достигнуто 30% улучшение по педиатрическим критериям АКР.

Во время слепой фазы исследования больные были рандомизированы на две группы. Больные первой группы получали терапию адалимумабом в дозе 24 мг/м² поверхности тела еженедельно, а больные второй группы — плацебо. Далее пациенты наблюдались в течение 32 нед с целью мониторинга течения дальнейшего патологического процесса. Критериями обострения болезни служили: ухудшение более чем на 30% по 3-м из 6-ти педиатрических критериев АКР, наличие не менее чем 2-х активных суставов, улучшение более чем на 30% лишь по 1-му из 6-ти критериев. Пациентам с обострением болезни было разрешено начать прием маркированного препарата адалимумаб открыто. Рандомизация проводилась по принципу наличия или отсутствия сопутствующего лечения метотрексатом. Оценка эффективности и безопасности проводимой терапии осуществлялась через определенные интервалы. Результаты исследования показали, что к концу 16-недельного периода открытой начальной фазы исследования показатели ответа по педиатрическим критериям АКР были следующими: у 83% больных было зарегистрировано 30% улучшение, у 74% — 50% улучшение и у 52% — 70% улучшение. Во вторую двойную слепую фазу исследования были включены 133 пациента, 65% из них получали метотрексат в качестве сопутствующей терапии. В итоге 96% больных, включенных в двойную слепую стадию исследования, закончили 32-недельное лечение, 4% прекратили лечение по различным причинам (1 больной — из-за нарушения ведения протокола исследования, 1 — отозвал согласие на проведение исследования, 3 — по другим причинам). Обострение заболевания развилось у значительно меньшего числа пациентов, лечившихся адалимумабом, по сравнению с больными, получавшими плацебо, что отмечалось как у пациентов, не получавших метотрексат (43,3% против 71,4%), так и у больных, его принимавших (36,8% против 64,9%). У пациентов, лечившихся адалимумабом, соответствие педиатрическим критериям АКР 30/50/70 на 48 нед (окончание двойной слепой фазы) было статистически значимо выше, чем соответствие этим же критериям у больных, получавших плацебо. Дети, у которых развилось обострение заболевания в двойную слепую фазу, были расценены как не отвечающие на терапию. Однако даже у них была отмечена положительная динамика на фоне лечения адалимумабом по педиатрическим критериям АКР: 30% улучшение было зарегистрировано у 73% больных, 50% улучшение — у 61%, 70% улучшение — у 24% детей. Это, вероятно, связано с очень строгими критериями обострения. Адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ЮРА. Наиболее частым побочным эффектом лечения были инфекции (в основном ОРИ). У четырех больных, получавших адалимумаб, и у двоих — плацебо, отмечались серьезные побочные эффекты на протяжении слепой фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось.

Таким образом, независимо от сопутствующей терапии метотрексатом лечение адалимумабом давало быстрое и

существенное улучшение состояния у детей с активным ЮРА, сохраняющееся в течение 1 года. Несмотря на строгие критерии обострения заболевания, у пациентов, лечившихся адалимумабом, было существенно меньше обострений (по сравнению с больными, получавшими плацебо), у них отмечался положительный ответ на терапию, согласно педиатрическим критериям АКР, даже когда периодически возникали обострения ревматоидного процесса.

При ЮРА нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом. Необходимо отметить, что именно ревматоидный увеит составляет 15% всех случаев увеита в детском возрасте [26–28]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяются повышенные уровни ФНО α . Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах. При экспериментальном аутоиммунном увеите ингибирование ФНО α блокатором его рецептора (p55) купировало воспаление. Однако в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности этанерцепта для лечения ювенильного идиопатического артрита с увеитом не было отмечено достоверной разницы между эффектом блокатора ФНО α и плацебо.

В июне 2006 г. Pirjo Tunjälä были представлены результаты пилотного исследования эффективности и переносимости адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, протекающим с увеитом [29]. В исследование был включен 21 ребенок с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом в возрасте от 6 до 19 лет, средний возраст составил 13,5 года. Длительность заболевания колебалась от 2,5 до 14,6 года, и составила в среднем — 10,1 года. На момент включения в исследование одна треть пациентов имели только обострение увеита, одна треть — только обострение артрита, одна треть — обострение как увеита, так и артрита. У 18 детей из 21 (86%) был выявлен двусторонний увеит. До начала исследования 18 из 21 ребенка получали лечение болезньюмодифицирующими препаратами, 12 из них (57%) — метотрексатом; 95% больных до начала лечения адалимумабом лечились анти-ФНО α препаратами: инфликсимабом — 8 детей, этанерцептом — 2 пациента, обоими препаратами — 10 больных. Предшествующая антицитокиновая терапия проводилась в среднем за 38 мес до начала исследования (от 16 до 67 мес). Один пациент никогда не лечился биологическими агентами. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес (от 4,5 до 31,2 мес). Активность увеита оценивалась по числу клеток передней камеры глаза в поле зрения. Улучшение или ухудшение течения увеита регистрировалось по редукции/усилению воспаления, по крайней мере, на один градус, а также по уменьшению остроты зрения, развитию осложнений.

Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) детей не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) больных активность увеита выросла. Среднее число обострений в год уменьшилось с 1,9 до 1,4 ($p = 0,093$), особенно у девочек ($p = 0,074$). Таким образом, положительная динамика в течении увеита наблюдалась у половины пациентов, лечившихся адалимумабом. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. У 5 (24%) больных отмечалась локальная кожная реакция. Терапия адалимумабом была прекращена у 7 пациентов: у 6 — в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, а у одного больного — в связи с развитием ремиссии увеита. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют полагать, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения рефрактерных увеитов.

L. Vazquez-Cobian и соавт. в 2006 г. применяли адалимумаб при увеитах различной этиологии [30]. В исследование вошло 14 детей, из них — 11 девочек, средний возраст составил 11,5 года (от 4 до 9 лет). У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. У 5 детей суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 4 — полиартрита. У 51% больных определялись повышенные сывороточные уровни антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию или имели проявления активного артрита. Во всех случаях идиопатического увеита были исключены другие причины заболевания. Адалимумаб вводился подкожно в дозе 40 мг/м² поверхности тела в неделю, максимальная доза составила 40 мг в неделю. Детям с поверхностью тела меньше 0,5 м² адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. Длительность лечения адалимумабом составила 18,1 ± 2,3 мес. Эффективность терапии оценивалась ежемесячно по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Также контролировались побочные действия и токсичность препарата.

Результаты исследования показали, что у 80,8% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 из 26 пораженных глаз (65,3%) терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 пациентов (15,4%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полной ремиссии увеита. Улучшение зрительной активности было отмечено в 10 из 26 глаз (7 пациентов), острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная активность во время терапии ухудшилась ($p < 0,0025$).

У 11 из 14 детей (78,5%) удалось уменьшить дозу топических стероидов (капли). Полностью отказались от капель 4 из 14 больных (28,5%). Кортикостероиды для перорального приема были отменены 2 из 3 детей, у одного ребенка доза глюкокортикоидов была снижена. Серьезных побочных эффектов и токсических реакций зарегистрировано не было. Единственной жалобой пациентов была боль в местах инъекций.

Также проводилось исследование, целью которого была оценка эффективности адалимумаба у детей с ревматоидным увеитом, ранее получавших терапию блокаторами ФНО α [31]. В исследование было включено 20 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом, из них 17 (85%) больных — с полиарткулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита, 19 (95%) ранее получали терапию анти-ФНО препаратами. Средний возраст детей составил 13,4 года, средняя длительность течения увеита — 8,7 года, средняя продолжительность лечения адалимумабом — 18,7 мес. Как показали результаты исследования, у 7 (35%) было зарегистрировано уменьшение активности увеита, у 12 (60%) — состояние не изменилось, у 1 (5%) — обострение увеита. Стоит отметить, что пациенты с ремиссией увеита были моложе и имели меньшую длительность увеита. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что адалимумаб является потенциальным препаратом для лечения увеита у детей с ЮИА, кто ранее не ответил на терапию другими анти-ФНО препаратами.

Немаловажный интерес представляет исследование, посвященное оценке эффективности адалимумаба для лечения артрита и увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом [32]. В исследование было включено 18 пациентов, 17 из них — с ювенильным идиопатичес-

ким артритом, ассоциированным с увеитом и 1 — с идиопатическим увеитом. Возраст дебюта артрита — от 0,5 до 15 лет, увеита — от 2 до 19 лет. Все дети ранее получали иммуносупрессивную терапию без эффекта: 18 пациентов — глюкокортикоиды перорально, 18 — циклоспорин, 18 — метотрексат, 12 — азатиоприн, 4 — мофетила микофеналат, 2 — циклофосфамид, 3 — лефлуномид, 8 — этанерцепт, 5 — инфликсимаб. Влияние адалимумаба на течение увеита оценивалась по числу обострений увеита в год, на течение артрита — по педиатрическим критериям АКР. Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность адалимумаба у данной категории больных. Так, по педиатрическим критериям АКР хороший ответ был зарегистрирован у 10 из 16 пациентов с артритом, средний — у 3 и у 3 больных — улучшения не было. У 16 из 18 детей с увеитом число обострений уменьшилось более чем на 2 или не наблюдалось за время наблюдения (7 из них продолжали получать сопутствующую иммуносупрессивную терапию), у 1 больного — на одно обострение было меньше, чем до лечения адалимумабом, и у 1 пациента состояние не изменилось. Одному пациенту, получавшему метотрексат и адалимумаб, последний был отменен в связи с повышением аминотрансфераз. За время наблюдения не было зарегистрировано увеличения частоты инфекционных заболеваний и аллергических реакций. Таким образом, у данной группы пациентов адалимумаб оказался эффективным для лечения артрита у 81% пациентов и для лечения увеита — у 88%. Результаты, связанные с влиянием препарата на течение артрита у детей с ювенильным идиопатическим артритом, сравнимы с результатами лечения инфликсимабом и этанерцептом, однако адалимумаб оказался более эффективным препаратом для лечения увеитов, чем этанерцепт.

Особое внимание заслуживают исследования сравнительной эффективности анти-ФНО препаратов для лечения увеитов у детей [33, 34]. Результаты исследования выявили значимые различия в эффективности адалимумаба и инфликсимаба для лечения увеитов у детей с ювенильным идиопатическим артритом по сравнению с этанерцептом.

Недавно опубликован российский опыт применения адалимумаба в педиатрической практике [35]. В данной статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения юношеского полиартрита с поражением глаз, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента — адалимумаба: уже к 4 нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8 неделе отмечена ремиссия увеита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка.

Таким образом, анализ результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности адалимумаба свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности при лечении больных с РА, детей с ювенильным идиопатическим артритом и пациентов с ревматоидным увеитом. Адалимумаб является новым высокоэффективным и хорошо переносимым биологическим антицитокиновым препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости других антагонистов ФНО α. Можно обоснованно предполагать, что его более широкое применение позволит существенно затормозить дальнейшее прогрессирование ревматоидного процесса и вызвать развитие клинической ремиссии у значительной части пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feldman M., Brennan P., Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis // *Annu. Rev. Immunol.* — 1996. — № 14. — P. 397–440.
2. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999. — V. 26 (Suppl. 57). — P. 16–21.
3. Bazzoni F., Beutler B. Tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 334. — P. 1717–1725.
4. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Российский медицинский журнал.* — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 718.
5. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor a 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. — P. 2563–2571.
6. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate the ARMADA trial [published erratum appears in *Arthritis Rheum* 2003;48 855] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — № 48 — P. 35–45.
7. 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 — P. 1400–1411.
8. 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. — P. 508–516.
9. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchie C.T. et al. 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. — P. 3279–3289.
10. Lipsky P.E., van der Heijde D., St. Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — № 343. — P. 1594–1602.
11. Moreland L.W., Cohen S.B., Baumgartner S.W., Tindall E.A., Bulpitt K., Martin R. et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2001. — № 28. — P. 1238–1244.
12. 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. — P. 26–37.
13. Burmester G.R., Manette X., Montecucco C.M. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial // *Ann. Rheum. Dis.* Published Online First 20 March 2007 doi: 10.1136/ard. — 2006 066761.
14. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice // *Rheumatology Advance Access published May 15, 2007 doi:10.1093/rheumatology/kem091.*
15. Nicas S.N., Voulgaris P.V., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from Infliximab to adalimumab a comparative controlled study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — № 65. — P. 257–260.
16. 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. — P. 1026–1031.
17. Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. Adalimumab (HUMIRA®) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed infliximab [abstract SAT0062] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — V. 64 (Suppl. III). — P. 428.
18. Wick M.C., Ernestam S., Lmdblad S. et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel) results from the STURE registry at Karolinska University Hospital Scand // *J. Rheumatol.* — 2005. — № 34. — P. 353–358.
19. Brocq O., Albert C., Roux C. et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients // *Joint Bone Spine.* — 2004. — № 71. — P. 601–603.
20. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two // *Arthritis Rheum.* — 2008. — V. 58, № 7. — P. 1981–1991.
21. Wjbrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M.G. et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss? // *Ann. Rheum. Dis.*, ARD Online First, published on April 13, 2008 as 10.1136/ard.2008.091611.
22. Bijl A.E., Breedveld F.C., Antoni C.E. et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — V. 27, № 8. — P. 1021–1028.
23. Kimel M., Cifaldi M., Chen N. et al. 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. — V. 35, № 2. — P. 206–215.
24. 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. — С. 35.
25. 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); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0195.
26. Dana M.R., Merayo-Llows J., Schaumberg D.A. et al. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997. — № 104. — P. 236–244.
27. Foster C.S. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current Opin. Ophthalmol.* — 2003. — № 14. — P. 395–398.
28. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — № 89. — P. 444–448.
29. 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); June 13–16, 2007; Barcelona, Spain. Abstract THU0483.
30. Vazquez-cobian B., Flynn T., Lehman A. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P. 572–575.
31. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis // *Rheumatology.* — 2008. — V. 47, № 3. — P. 339–344.
32. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br J Ophthalmol.* — 2007. — V. 91, № 3. — P. 274–276.
33. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumor necrosis factor- α for the treatment of arthritis and uveitis in childhood // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2007. — V. 224, № 6. — P. 526–531.
34. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor- α blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* — 2007. — V. 3, № 11. — P. 608–609.
35. Лисицин А.О., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. и др. Опыт применения адалимумаба у больной юношеским полиартритом с поражением глаз // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 115.