

УДК 616.72-002.77-085.37

*Л.В. Журавлёва, В.А. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина\**

*Харьковский национальный медицинский университет*

*\*КУОЗ ОКБ – ЦЭМП и МК*

## **ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В РЕВМАТОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Рассмотрены данные клинических исследований использования различных лекарственных средств: инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и других, у больных ревматоидным артритом. Приведены схемы лечения, отмечены побочные эффекты после проведённой терапии.

*Ключевые слова:* биотерапия, ревматология, ревматоидный артрит.

Биологические препараты стали привлекать всё большее внимание специалистов, так как оказались эффективными при лечении ряда заболеваний в ревматологии, в частности ревматоидного артрита. В настоящее время применение биологических препаратов в медицине проводится на основе нормативных соглашений, принятых в 2009 г. (Update consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases) и дополненных в обновлённом консенсусе о применении биологических препаратов в лечении ревматических болезней (2010 г.).

К биологическим эффектам терапии ревматических заболеваний относят:

- нейтрализацию факторов некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ): инфликсимаб (химерные антитела), адалимумаб (человеческие антитела), голимумаб (человеческие антитела), этанерцепт (растворимые рецепторы p75);
- нейтрализацию активности интерлейкина-1 (ИЛ-1): анакира (антагонисты рецепторов ИЛ-1), рилонацепт (растворимые рецепторы к ИЛ-1);
- антиВ-клеточную терапию: ритуксимаб (МабТера);
- торможение взаимодействия иммуноклеточных компонентов: абатацепт, алефасепт.

При этом в литературе появились противоречивые данные относительно эффективности и безопасности применения различных биологических препаратов.

Основой современной биологической терапии ревматоидного артрита, существен-

но изменившей всю систему лечения этого заболевания, является применение антагонистов ФНО- $\alpha$  [1–3]. Препараты этого класса в наибольшей степени соответствуют представлениям о болезнеконтролирующих средствах, поскольку значительно уменьшают непосредственные проявления артрита и существенно тормозят деструкцию суставов, приводя к развитию ремиссии заболевания с недостижимой ранее частотой [4].

К биологическим эффектам антиФНО-терапии относят: подавление продукции цитокинов и хемокинов в суставах (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.); снижение в сыворотке уровня ИЛ-1, ИЛ-6, фактора роста эндотелия сосудов, хемокинов и белков острой фазы; снижение количества нейтрофилов в суставах; предотвращение разрушения кости и хряща; снижение уровня ревматоидного фактора.

В 2003 г. в Украине был зарегистрирован первый биологический препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  – Ремикейд (инфликсимаб). Биологическая терапия с использованием антигуморнекротических препаратов в значительной степени изменила подходы к лечению некоторых ревматических болезней [5–7].

Целью работы было обобщить данные литературы об использовании биопрепаратов для лечения ревматических заболеваний.

При проведении многоцентровых исследований [8] была показана эффективность лечения ремикейдом (n=20) и медленнодействующими модифицирующими средств-

© Л.В. Журавлёва, В.А. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина, 2012

вами – метотрексатом ( $n=8$ ), лефлуномидом ( $n=16$ ), сульфасалазином ( $n=9$ ), мофетила микофенолатом ( $n=7$ ). Доза ремікейда була стандартною – 3 мг/кг, продовжителюність спостереження – від 3 мес до 3,5 лет). Тільки четверо пацієнтів були серонегативними, рівень ревматоїдного фактора крові склав  $(193,92 \pm 552,88)$  ед/мл. Достовірних відмінностей між групами за віком, тривалістю захворювання, початковому рівню С-реактивного білка (СРБ) і активності хвороби до початку терапії не було ( $p > 0,1$ ). Крім того, під спостереженням знаходилися семеро пацієнтів з анкілозуючим спонділоартритом і четверо з псоріатическим артритом. У всіх пацієнтів проведені курси низькодозової терапії (3 мг/кг) [4].

При використанні базисних препаратів клінічне покращення за критеріями EULAR ( $dDAS\ 28 > 0,6$ ) досягнуто у 50 % пацієнтів, в контрольній групі – у двох (33,3 %) хворих. При використанні біологічної терапії (ремікейд) у трьох (15 %) пацієнтів з ревматоїдним артритом не було досягнуто клінічного покращення, і лікування було припинено. У двох хворих лікування зупинено через появу побічних ефектів (міопатія, підвищення АЛат  $> 1,5\ N$ ). Таким чином, клінічна ефективність склала 83,9 %. Максимальна ефективність була в групі пацієнтів з анкілозуючим спонділоартритом (у всіх семерох хворих).

При вивченні структуромодифікуючого дії (за даними рентгенографії методом Шарпа – Ван дер Хейде) відмічено, що використання інфліксимаба призвело до «оживлення» ерозій – швидкість утворення нових ерозій була від'ємною. Серед інших препаратів найкраще впливає на збереження структури суглоба окazuje метотрексат. Середня швидкість утворення нових ерозій при відсутності прийому базисних засобів (група контролю) склала близько 10 в рік.

За результатами цього дослідження були зроблені наступні висновки.

Підтверджено висока ефективність біологічного антигуморнекротического препарату Ремікейда (близько 84 %). Порівняння ефективності інфліксимаба з монотерапією базисними препаратами було на користь антицитокінового препарату як за впливом на клінічну активність захворювання, так і за переносимістю. Ремікейд не тільки володіє структурозберігаючим

дією, але й єдиним приводить до зупинення кісткових ерозій. Залишається нез'ясованим факт відсутності ефекту у ряду пацієнтів з початком високої активності захворювання. В зв'язі з виявленою структурозберігаючою і навіть структурооживляючою активністю ремікейда слід призначати препарат в більш ранні терміни хвороби для запобігання ранній інвалідизації. Тому представляється важливою розробка методів прогнозування ефективності біологічних препаратів.

Іншим препаратом, який представляє собою моноклональні антитіла, зв'язуючі рецептори ІЛ-6, – тоцілізумаб (tocilizumab), виявився також ефективним у хворих з ревматоїдним артритом.

В 2008 г. були опубліковані результати рандомізованого подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження тоцілізумаба [9]. Дослідження OPTION (Ocilizumab Pivotal Trial in methotrexate Inadequate responders) проводилося в 73 центрах 17 країн. В дослідження було включено 623 пацієнта з встановленим за критеріями Американської асоціації ревматологів (ACR) ревматоїдним артритом середньої або високої активності, тривалістю не менше 6 місяців, з неповним відкликом на терапію метотрексатом.

Через 24 тижні значно більше хворих в групах активної терапії досягли первинної кінцевої точки ACR20: 59 % в групі, що отримувала 8 мг/кг тоцілізумаба, 48 % в групі, що отримувала 4 мг/кг, проти 26 % в групі контролю (відношення шансів (ОШ) тоцілізумаба проти плацебо – 4,0;  $p < 0,0001$  і ОШ 2,6;  $p < 0,0001$  відповідно для 8 і 4 мг/кг). Також при терапії тоцілізумабом в порівнянні з контролем частіше відмічалися відповіді ACR50 (при 8 мг/кг – 44 %, при 4 мг/кг – 31 % проти 11 % в контролі; ОШ 6,6 і 3,8 відповідно; обидва  $p < 0,0001$ ) і ACR70 (при 8 мг/кг – 22 %, при 4 мг/кг – 12 % проти 2 % в контролі; ОШ 14,2 і 7,0 відповідно; обидва  $p < 0,0001$ ). Ремісії за DAS28 відповідно групам, що отримували тоцілізумаб в кількості 8 і 4 мг/кг і плацебо, досягли 27, 13 і 0,8 % пацієнтів (ОШ 45,0 і 18,8;  $p < 0,0001$  і  $p = 0,0002$ ), хорошого відклику за EULAR – 38, 21 і 3 % (обидва  $p < 0,0001$  проти плацебо). Середній рівень СРБ і СОЕ нормалізувалися тільки в групі, що отримувала 8 мг/кг тоцілізумаба, вже через два тижні і збереглися на нормальному рівні

до конца исследования. В обеих группах активной терапии отмечено значительное снижение концентрации амилоида А и значительное увеличение уровня гемоглобина в сравнении с контролем. Более существенное улучшение функционального и ментального статуса зафиксировано по всем опросникам в группах активного лечения.

Несколько больше участников из групп, получавших тоцилизумаб, доложили о развитии, по крайней мере, одного побочного события: 69 % в группе, получавшей его в количестве 8 мг/кг, 71 % в группе, получавшей 4 мг/кг, против 63 % в группе плацебо (различия недостоверны). Наиболее частыми из серьёзных побочных явлений, приведших к отказу от терапии, были инфекции (один пациент из группы, получавшей 4 мг/кг; два – из группы, получавшей 8 мг/кг, один – из группы плацебо) и нарушение функции печени (6, 7 и 1 случай соответственно). За время исследования не зафиксировано ни одного случая туберкулеза.

На основании изложенного были сделаны следующие выводы.

В данном относительно небольшом рандомизированном испытании фазы III получены доказательства клинической эффективности ингибитора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом умеренной и высокой активности с предшествующим недостаточным ответом на терапию метотрексатом. Требуется более длительный период наблюдения для оценки устойчивости полезного эффекта данного биопрепарата, его влияния на структурное повреждение суставов и долгосрочных проблем безопасности [1]. При этом также отмечалось, что при применении данных препаратов имеется ряд серьёзных недостатков.

Не установлены оптимальный препарат или комбинация препаратов, которые следует применять в начале лечения.

Не отработаны критерии замены базисных средств и оптимальные препараты при смене протокола.

Не установлена оптимальная последовательность терапевтических «сегментов».

В настоящее время в мире официально разрешены и широко применяются три антагониста ФНО- $\alpha$ : инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Адалимумаб (хумира) занимает среди них особое положение. Прежде всего, в отличие от химерного антитела инфликсимаба (25 % мышинового белка) он является генно-инженерным моноклональным антителом к ФНО- $\alpha$ , состоящим полностью из че-

ловеческого белка, и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Такая структура позволяет рассчитывать на лучшую переносимость препарата.

Адалимумаб блокирует не только циркулирующий, но и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- $\alpha$ . В результате происходит лизис клеток, содержащих ФНО- $\alpha$  на своей мембране. В США для лечения ревматоидного артрита адалимумаб был разрешен в 2002 г., в Европейском Союзе – в 2003 г. В России его применение началось с 2007 г. В Украине данный препарат используется около двух лет. В отличие от инфликсимаба он разрешён в качестве монотерапии (без комбинирования с метотрексатом). Препарат вводится подкожно. Рекомендуемая доза у взрослых составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения хумиры до 40 мг один раз в неделю.

В первом же исследовании было показано, что яркий лечебный эффект адалимумаба при ревматоидном артрите достигается у большинства больных уже через 1–7 дней и длительно сохраняется при продолжающемся лечении. У 66 больных, обследованных рентгенологически через 12 месяцев, признаков прогрессирования суставной деструкции не было. Переносимость препарата оказалась очень хорошей – сопоставимой с переносимостью плацебо [5].

Для внедрения адалимумаба в широкую практику большое значение имело двойное слепое исследование ARMADA, которое длилось в течение 24 недель. У больных активным ревматоидным артритом, включённых в это исследование (271 человек), наблюдался недостаточный эффект от монотерапии метотрексатом. Добавление к терапии метотрексатом адалимумаба в дозах от 20 до 80 мг подкожно каждую неделю показало достоверное, быстрое и продолжительное уменьшение активности заболевания по сравнению с назначением плацебо. Оценка лечебного эффекта по достижении 20% -ного улучшения в соответствии с критериями АКР20 продемонстрировала достоверно более высокий процент улучшения у больных, получавших адалимумаб в дозах 20, 40 или 80 мг/нед плюс метотрексат (47,8; 67,2 и 65,8 % соответственно), по сравнению с группой плацебо плюс МТХ (14,5 %). Значительное (70% -ное) улучшение по критерию АКР наблюдалось досто-

верно чаще в группах больных, получавших адалимумаб в дозах 40 и 80 мг/нед (26,9 и 19,2 % соответственно), по сравнению с плацебо (4,8 %). Переносимость адалимумаба в данном исследовании также была сопоставима с переносимостью плацебо [6, 10].

После завершения двойного слепого периода наблюдения значительная часть пациентов (в том числе получавших плацебо) была переведена на открытое назначение адалимумаба по 40 мг каждые две недели совместно с метотрексатом. Из 262 больных лечение было отменено из-за неэффективности у 8 %, из-за побочных эффектов у 12 % и вследствие других причин у 18 %. Сто сорок семь пациентов завершили 4-летний период лечения и поддерживали достигнутый результат в течение не менее 6 месяцев, 78 % из них продемонстрировали не менее чем 20% -ное улучшение по критериям АКР; 43 % достигли состояния клинической ремиссии, что следует расценивать как исключительно высокий результат [6].

К наиболее частым побочным эффектам адалимумаба относятся инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, тошнота, ринит и кожная сыпь [7].

В ряде работ было показано достоверное уменьшение рентгенологического прогрессирования у больных ревматоидным артритом при назначении адалимумаба в различных дозах как при монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Так, авторы [11, 12] проанализировали результаты терапии адалимумабом 619 пациентов с активным ревматоидным артритом и недостаточным лечебным эффектом метотрексата. Двести семь больных на фоне продолжающегося приёма метотрексата получали 40 мг адалимумаба каждые две недели, 212 – адалимумаба по 20 мг каждую неделю и 200 – плацебо. Через 52 недели средний показатель рентгенологического прогрессирования по методу Шарпа составил 0,1 среди получавших 40 мг адалимумаба; 0,8 – среди получавших 20 мг этого препарата и 2,7 – в группе плацебо, причем различия между всеми группами оказались высокодостоверными. Клинический эффект в группах, получавших адалимумаб, также оказался достаточно высоким. Интересно, что количество побочных эффектов, в том числе серьезных, во всех группах было сопоставимым, хотя серьезные инфекции чаще встречались при назначении адалимумаба в сочетании с метотрексатом, чем при монотерапии метотрексатом [12].

В работе [13] проанализирован терапевтический эффект адалимумаба у 899 больных ревматоидным артритом, которые ранее были вынуждены отменить инфликсимаб и/или этанерцепт. Главными причинами отмены явились отсутствие улучшения с самого начала лечения (195 пациентов), развитие вторичной неэффективности (327 больных) и непереносимость (190 пациентов). В результате 12-недельного назначения адалимумаба 60 % больных обнаружили 20% -ное улучшение по критериям АКР и 33 % больных – 50% -ное. У 12 % пациентов степень улучшения соответствовала клинической ремиссии.

Переносимость адалимумаба была вполне удовлетворительной. Таким образом, на лечебный эффект этого препарата можно рассчитывать и у тех больных, которым назначение других блокаторов ФНО- $\alpha$  оказалось невозможным.

К аналогичным выводам пришли авторы [11], проанализировавшие эффект адалимумаба у 74 пациентов с ранним (менее двух лет) ревматоидным артритом, включённых в крупное исследование DEO19 (исходно в него вошли 618 больных с разными сроками болезни). Пятьдесят пять больных получали адалимумаб, 19 – плацебо. В группе больных ранним ревматоидным артритом, получавших адалимумаб по 40 мг каждые две недели, лечебный эффект АКР20, АКР50 и АКР70 был достигнут соответственно у 70, 59 и 41 %. У пациентов с поздним ревматоидным артритом эти показатели оказались заметно ниже – 62, 36 и 18 % соответственно. Среди пациентов с ранним ревматоидным артритом после лечения адалимумабом у 25 % не было болезненных суставов, у 38 % суммарный показатель функционального состояния HAQ был равен нулю. В группе позднего артрита соответствующие показатели оказались существенно меньше – 9 и 15 %. Таким образом, назначение адалимумаба больным ранним ревматоидным артритом оказалось более эффективным, чем назначение его на поздней стадии болезни. Обращает внимание, что по сравнению с монотерапией метотрексатом комбинация адалимумаба и метотрексата более выражено тормозила деструкцию суставов как при раннем, так и при позднем ревматоидном артрите.

В работе [14] проанализировано влияние лечения адалимумабом на утрату трудоспособности больными ранним ревматоидным

артритом. В многоцентровом рандомизированном исследовании, продолжавшемся один год, приняли участие 148 пациентов. Через 56 недель после начала терапии среди получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата потеряли работу 14 из 75 больных, а среди получавших монотерапию метотрексатом значительно больше – 29 из 73. Кроме того, у лечившихся адалимумабом пациентов значительно улучшились и общее состояние, функциональные возможности и качество жизни. Следует отметить, что и среди большой группы больных ревматоидным артритом независимо от длительности заболевания лечение адалимумабом также приводило к значительно меньшим потерям трудоспособности, чем лечение традиционными базисными препаратами [14–16].

Применение различных схем активной терапии раннего ревматоидного артрита показало, что наилучшие результаты получены, в частности, при комбинированном назначении антагонистов ФНО- $\alpha$  и метотрексата. Комбинация этих препаратов приводила к существенному улучшению клинических и рентгенологических показателей по сравнению с изолированным назначением каждого из этих препаратов. Из признанных антагонистов ФНО- $\alpha$  в таких исследованиях использовались, в частности, инфликсимаб и этанерцепт. В то же время ни в одной из работ [14–16] ранее не проводился сравнительный анализ всех трёх сопоставляемых вариантов – монотерапии антагонистом ФНО- $\alpha$  и метотрексатом, а также их сочетанного назначения при лечении больных, которые ранее не получали метотрексат. Это обстоятельство снижало точность оценки полученных результатов. Исследование PREMIER [17] было первым, в котором указанное ограничение было устранено. В это двойное слепое исследование вошли 799 больных ранним (длительность болезни не более трёх лет) и очень активным ревматоидным артритом, которые ранее не получали метотрексат. Все пациенты имели не менее восьми воспалённых и десяти болезненных суставов, высокий уровень СРБ (более 1,5 мг %), СОЭ не менее 28 мм/ч. Кроме того, они должны были быть положительными по содержанию ревматоидного фактора либо иметь хотя бы одну костную эрозию. Больные были рандомизированы на три группы. Одна из них (n=257) получала метотрексат до 20 мг/нед, вторая (n=274) – адалимумаб по 40 мг каж-

дые две недели, третья (n=268) – комбинацию этих препаратов. Длительность лечения составляла два года. Важно подчеркнуть, что средняя длительность ревматоидного артрита в каждой группе составляла менее одного года, и у 57 % всех больных она была менее 6 месяцев.

В результате было установлено, что комбинированное назначение адалимумаба и метотрексата больным ранним ревматоидным артритом оказалось достоверно эффективнее, чем монотерапия данными препаратами. Среди получавших адалимумаб двухлетний период лечения смогли завершить 60,9 % больных, метотрексат – 65,8 %, их комбинация – 75,7 %. Количество выбывших в связи с неэффективностью составило 19,0; 17,9 и только 4,9 % соответственно. По всем показателям лечебного эффекта (АКР20, АКР50, АКР70 и АКР90) комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию адалимумабом и метотрексатом как через один год, так и через два года лечения. При комбинированном назначении препаратов ремиссия ревматоидного артрита (показатель DAS28 < 2,6) к концу второго года терапии развилась у 49 % пациентов, а при монотерапии – у 25 % в каждой из групп (p < 0,001). Аналогичным образом значительное клиническое улучшение, определяемое как сохранение 70%-ного улучшения по критерию АКР в течение шести последовательных месяцев, при назначении адалимумаба зарегистрировано у 25 % больных, метотрексата – у 27 %, их комбинации – у 49 % (p < 0,001). Следует отметить достоверно более выраженное торможение рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита в результате сочетанного применения адалимумаба и метотрексата. К концу первого года лечения прогрессирование в данной группе составило 1,3 ед. Шарпа, к концу второго – всего 1,9 ед. В то же время при монотерапии адалимумабом соответствующие цифры составили 3,0 и 5,5, а при монотерапии метотрексатом оказались максимальными – 5,7 и 10,4. Потеря костной массы у больных в этом исследовании, рассчитанная по плотности пястной кости, также была минимальной при комбинации препаратов и максимальной при монотерапии метотрексатом [18].

У пациентов, получающих адалимумаб в сочетании с метотрексатом, было достоверно меньше дней нетрудоспособности, чем среди лечившихся только метотрексатом. Кроме того, 21 % больных, лечившихся

комбинацией препаратов, смогли за время терапии улучшить свой рабочий статус.

Общая частота побочных эффектов, в том числе серьёзных, при рассматриваемых вариантах лечения существенно не различалась. Однако инфекционные заболевания достоверно чаще зарегистрированы при комбинированном назначении адалимумаба и метотрексата.

Таким образом, комбинированная терапия больных ранним ревматоидным артритом адалимумабом и метотрексатом по своему клиническому эффекту приблизительно в два раза превосходила монотерапию этими препаратами и ещё более выражено тормозила суставную деструкцию. При сопоставлении результатов монотерапии адалимумаб по клиническим показателям существенно не отличался от метотрексата, но значительно эффективнее тормозил суставную деструкцию. Переносимость рассмотренных схем терапии в целом может быть признана вполне удовлетворительной. Тем самым исследование PREMIER продемонстрировало, что использование адалимумаба в терапии раннего и очень активного ревматоидного артрита в сочетании с метотрексатом позволяет добиться очень высоких результатов (клиническая ремиссия у половины больных) и заслуживает более широкого применения в ревматологической практике.

Введение в терапию раннего ревматоидного артрита адалимумаба в сочетании с метотрексатом открывает новые перспективы для лечения этой стадии заболевания [4]. Адалимумаб является новым высокоэффективным и хорошо переносимым биологиче-

ским антицитокиновым препаратом, позволяющим добиться успеха даже после предшествующей неэффективности или непереносимости других антагонистов ФНО- $\alpha$ . Можно обоснованно предполагать, что его более широкое применение при раннем ревматоидном артрите позволит существенно затормозить дальнейшее прогрессирование ревматоидного процесса и вызвать ремиссию у значительной части пациентов.

В ревматологическом отделении ОКБ (КУОЗ ОКБ – ЦЭМП и МК) Харькова (база кафедры внутренней медицины № 3 ХНМУ) биологическая терапия была включена в схемы лечения 15 больных анкилозирующим спондилоартритом, трёх больных ревматоидным артритом и двух – псориатическим артритом. В основном использовали ремикеид. Двум больным анкилозирующим спондилоартритом, при лечении которых не был достигнут достаточный эффект после двух курсов применения ремикеида, была назначена хумира (также двумя курсами), с помощью которой удалось остановить прогрессирование патологического процесса.

Таким образом, после применения биологических препаратов практически у всех больных прекратилось прогрессирование суставной деструкции, снизился болевой синдром и увеличился объём движений в суставах. Из побочных эффектов у одного больного отмечалось появление аллергической сыпи после применения ремикеида.

Для полноценных выводов необходимо большее количество наблюдаемых больных, длительный период наблюдения для оценки действия препаратов, дальнейшее изучение вопросов безопасности их применения.

### Список литературы

1. Насонов Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2006. – № 8. – С. 573–577.
2. Насонов Е. Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаб) при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов // Клини. фармакотерапия. – 2007. – № 1. – С. 71–74.
3. Алекберова З. С. Адалимумаб в терапии ревматоидного артрита / З. С. Алекберова // Научн.-практ. ревматология. – 2007. – № 4. – С. 103–108.
4. Сигидин Я. А. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. – М., 2007. – 180 с.
5. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease / B. Sands, F. Anderson, C. Bernstein [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (9). – P. 876.
6. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / P. Rutgeerts, W. J. Sandborn, B. G. Feagan [et al.] // Colombel. Infliximab. – Wikipedia, the free encyclopedia – 2005.
7. Kavanaugh A. F. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines / A. F. Kavanaugh, C. T. Ritchlin // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33 (7). – P. 21.

8. *StClaire E.W.* Active-controlled study of patients receiving infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis of early onset study group / E. W. StClaire, D. V. van der Heijde, J. S. Smolen // *Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3432–3443.

9. *Smolen J. S.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial / J. S. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth // *Lancet.* – 2008. – March 22. – № 371. – P. 987.

10. Современные проблемы диагностики и лечения ревматических заболеваний / Л. В. Журавлева, Н. В. Ерахторина, Е. В. Ефимова, М. А. Лесовая // *Медицина сегодня и завтра.* – 2009. – № 3. – С. 40–42.

11. *Keystone E.C.* Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis / E. C. Keystone, D. Haraoui, V. P. Bykerk // *Clin. Exper. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – suppl. 31. – P. 198–199.

12. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy / E. C. Keystone, A. F. Kavanaugh, J. T. Sharp [et al.] // *Radiographic. Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1400–1411.

13. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice / S. Bombardieri, A. A. Ruiz, P. Fardellone [et al.] // *Rheumatology.* – 2007. – advance access May 15. – doi<sup>10.1093</sup>. – *rheumatology*.-kem091

14. Adalimumab plus methotrexate improves work stability and reduces job loss in early rheumatoid arthritis (RA): Results of the PRevention of Work Disability (PROWD) study / V. Bejarano, M. Quinn, P. G. Conaghan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – Suppl. II. – P. 176.

15. *Halpern M. T.* Impact of adalimumab on rheumatoid arthritis (RA) outcomes: Comparison of an open-label extension study and a registry-based control group / M. T. Halpern, M. Cifaldi, T. Quien // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – Suppl. II. – P. 171.

16. Человеческие моноклональные антитела к ФНО-альфа – препарат выбора для лечения тяжелого ювенильного ревматоидного артрита с увеитом / Е. И. Алексеева, К. Б. Исаева, Т. М. Бзарова [и др.]. *Вопросы современной педиатрии.* – 2010. – № 3. – С. 140–146.

17. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical study of combination therapy with adalimumab and methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy / F. C. Breedveld, M. H. Weisman, A. F. Kavanaugh [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 26–37.

18. Anti-TNF treatment with adalimumab reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: Explorative analysis from the PREMIER study / M. Hoff, T. Kvien, J. Kaelvesten [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – Suppl. – P. 152–153.

**Л.В. Журавльова, В.О. Федоров, Н.К. Александрова, Н.В. Ерахторина**

#### ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У РЕВМАТОЛОГІЇ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Розглянуто дані клінічних досліджень застосування різних лікарських засобів: інфліксимабу, адалімумабу, етанерцепту та інших, у хворих на ревматоїдний артрит. Наведені схеми лікування, відмічені побічні явища після проведеної терапії.

**Ключові слова:** біотерапія, ревматологія, ревматоїдний артрит.

**L.V. Zhuravlyova, V.A. Fedorov, N.K. Aleksandrova, N.V. Erachtorina**

#### USING OF BIOLOGICAL DRUGS IN RHEUMATOLOGY BY PRINCIPLES EVIDENCE-BASED MEDICINE

This article is a general review about using different biological drugs in rheumatology. There are clinical investigations about using different drugs – etanercept, inliximab, adalimumab, anakira, retuksimab in patients with rheumatoid arthritis. Schemes of treatment, side-effects after therapy includes. in article.

**Key words:** bioteraphy, rheumatology, rheumatoid arthritis.

Поступила 26.10.11