

Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, С.И. Валиева<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>, А.М. Чомахидзе<sup>1</sup>, Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Н.И. Тайбулатов<sup>1</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, М.Ш. Шингарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 14.08.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Лечение пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность длительной терапии адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами у пациентов с ЮИА без системных проявлений. **Методы:** проведено моноцентровое наблюдательное сравнительное исследование. Изучали результаты лечения пациентов с ЮИА, получавших адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами ( $n = 215$ ) и метотрексат ( $n = 200$ ). Оценка эффективности терапии проводили с использованием педиатрических критериев Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>) и критериев ремиссии С. Wallace на протяжении 5 лет. **Результаты:** через 6 и 12 мес ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 72 и 81% больных, пролеченных адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами, и у 53 и 65%, лечившихся метотрексатом. Лабораторные показатели активности болезни соответствовали референтным значениям через 6 мес у 73 и 48%, через 12 мес — у 94 и 68% больных в группах сравнения, соответственно. Через 6 и 12 мес наблюдения функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 63 и 79%; 47 и 62% детей. Через 1 мес улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 было зарегистрировано уже у 87/54/25% наблюдаемых, получавших адалимумаб. Спустя 6 мес показатель АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 составил 93/89/76 и 63/57/47% в условиях терапии адалимумабом с иммунодепрессантами и метотрексатом, соответственно. Адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами в более короткие сроки, чем метотрексат, индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссию — через 5 (3; 8) и 12 (6; 18) мес, соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 6 и 12 мес наблюдения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 43 и 47% больных, лечившихся адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами, и у 9 и 38% пациентов, получавших терапию метотрексатом. Адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58 и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. Нежелательные явления зарегистрированы у 42 и 27% больных, но явились основанием для отмены препаратов только у 6 и 10% пациентов. **Заключение:** комбинированная терапия адалимумабом в сочетании с иммунодепрессантами обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем лечение классическим иммунодепрессантом метотрексатом.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб, метотрексат, эффективность, безопасность.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И., Денисова Р. В., Исаева К. Б., Чистякова Е. Г., Чомахидзе А. М., Слепцова Т. В., Тайбулатов Н. И., Фетисова А. Н., Шингарова М. Ш. Эффективность и безопасность длительного применения адалимумаба с иммунодепрессантами при ювенильном идиопатическом артрите без системных проявлений. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4): 464–476. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1385)

## ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — системное хроническое заболевание, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет, характеризующееся преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [1].

Лечение ювенильного артрита остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии [2]. В лечении этого заболевания используют широкий спектр противоревматических лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные пре-

параты (НПВП), глюкокортикоиды (для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения), хинолиновые производные, Д-пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид; иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антиметаболитов (метотрексат); селективные иммунодепрессанты (циклоsporин) [3, 4]. Однако у многих пациентов по-прежнему не удается достичь стойкой ремиссии и контроля над заболеванием при помощи базисных противоревматических препаратов [5, 6]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современ-

ных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни [7].

Значительный прогресс в терапии ревматических болезней связан с внедрением в клиническую практику принципиально нового класса препаратов, объединенных общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП) [8–10]. ГИБП — это противовоспалительные лекарственные средства, которые производят с применением биотехнологий. Мишенями для ГИБП служат цитокины, их рецепторы, CD и стимулирующие молекулы и др. [11]. Основным преимуществом биологической терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем [12].

Центральное звено в патогенезе ЮИА без системных проявлений — фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ . Он обладает цитотоксическими, иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, обуславливая хроническое воспаление, деструкцию хряща и кости, потерю костной массы [13]. Центральная роль ФНО  $\alpha$  в развитии событий при ЮИА стала основанием для создания препаратов-ингибиторов ФНО  $\alpha$  [14].

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность и безопасность длительной терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений с применением ГИБП адалимумаба и иммунодепрессанта метотрексата.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено моноцентровое наблюдательное сравнительное исследование.

## Критерии соответствия

### Критерии включения:

- возраст до 18 лет;
- подтвержденный диагноз ЮИА по критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology), включая активное хроническое поли- или олигоартрикулярное заболевание;
- наличие более 1 опухшего сустава и/или более 1 болезненного сустава с ограничением подвижности в течение по крайней мере 6 мес и/или наличие активного увеита;
- получение НПВП и глюкокортикоидов в стабильных дозах в течение по крайней мере 1 мес до начала лечения адалимумабом;
- отсутствие признаков туберкулеза (латентный туберкулез исключали путем проведения реакции Манту и компьютерной томографии органов грудной клетки);
- отрицательный тест на беременность (у всех девушек в возрасте старше 14 лет).

### Критерии не включения:

- любые сопутствующие заболевания или отличные от нормы лабораторные показатели, которые могли повлиять на участие пациента в исследовании, согласно клинической оценке исследователя;
- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению препарата, в т.ч.:
  - застойная сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния;
  - текущее инфекционное заболевание или необходимость вакцинации живой аттенуированной вакциной;
  - неконтролируемые тяжелые системные проявления и/или наличие биологических признаков синдрома активации макрофагов;

E.I. Alexeeva<sup>1, 2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, S.I. Valieva<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, K.B. Isaeva<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>, A.M. Chomakhidze<sup>1</sup>, T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, N.I. Taibulatov<sup>1</sup>, A.N. Fetisova<sup>1</sup>, M.Sh. Shingarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Efficacy and Safety of Adalimumab Long-Term Administration with Immunosuppressants at Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations

**Background:** Treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most complex and urgent problems of rheumatology.

**Objective:** Our aim was to evaluate the efficacy and safety of adalimumab therapy combined with immunosuppressants in patients with JIA without systemic manifestations. **Methods:** A monocentre observational comparative study was held. We studied the results of treatment of patients with JIA being treated with adalimumab combined with immunosuppressants ( $n = 215$ ) and methotrexate ( $n = 200$ ). The efficacy of the therapy was evaluated using the paediatric criteria of the American College of Rheumatology ( $ACR_{pedi}$ ) and remission criteria by C. Wallace during 5 years. **Results:** After 6 and 12 months the remission of articular syndrome was registered in 72 and 81% of patients treated with adalimumab combined with immunosuppressants, and in 53 and 65% treated with methotrexate. Laboratory indicators of the disease activity corresponded to the reference values after 6 months in 73 and 48%, after 12 months — in 94 and 68% of patients in the comparison groups, respectively. After 6 and 12 months of supervision the activity according to the CHAQ questionnaire was fully recovered in 63 and 79%; 47 and 62% of children. After 1 month the improvement according to the  $ACR_{pedi} 30/50/70$  criteria was registered in 87/54/25% of the observed treated with adalimumab. After 6 months the  $ACR_{pedi} 30/50/70$  index was 93/89/76% and 63/57/47% for adalimumab therapy with immunosuppressants and methotrexate, respectively. Adalimumab combined with immunosuppressants more quickly than methotrexate induced the stage of inactive disease/remission — after 5 (3; 8) and 12 (6; 18) months, respectively ( $p < 0.001$ ). After 6 and 12 months of supervision the stage of inactive disease/remission was reported in 43 and 47% of patients treated with adalimumab combined with immunosuppressants, and in 9 and 38% of patients receiving the methotrexate therapy. Adalimumab and methotrexate were well tolerated by 58 and 73% of patients with JIA without systemic manifestations. The adverse events were reported in 42 and 27% of patients, but became the reason for drug dechallenge only in 6 and 10% of patients. **Conclusion:** Adalimumab combination therapy combined with immunosuppressants has faster and more evident anti-inflammatory effect than the treatment with classical immunosuppressant methotrexate.

**Key words:** children, juvenile idiopathic arthritis, adalimumab, methotrexate, efficacy, safety.

(For citation) Alexeeva E. I., Bzarova T. M., Valieva S. I., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G., Chomakhidze A. M., Sleptsova T. V., Taibulatov N. I., Fetisova A. N., Shingarova M. Sh. Efficacy and Safety of Adalimumab Long-Term Administration with Immunosuppressants at Juvenile Idiopathic Arthritis without Systemic Manifestations. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (4): 464–476. doi: 10.15690/vsp.v14.i4.1385

— нарушение функции печени с активностью печеночных аминотрансфераз, превышающей норму более чем в 2 раза;

- социальные или иные причины, которые могли воспрепятствовать проведению регулярных медицинских обследований.

#### Условия проведения

Исследование проводилось в период с августа 2008 по август 2014 г. на базе специализированного ревматологического отделения Научного центра здоровья детей (Москва). Пациентов включали в исследование последовательно.

#### Методы регистрации исходов

Всем пациентам выполнялось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование по стандартам ведения ЮА, принятым в Российской Федерации. Оценивали следующие показатели:

- активность суставного синдрома (число припухших суставов, суставов с болью при пальпации и движении, суставов с нарушением функции, длительность утренней скованности);
- функциональную активность пациентов (по данным специального вопросника Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ); функциональную активность считали выраженной при CHAQ > 1,6, умеренной — при значениях от 0,64 до 1,6, минимальной — от 0,14 до 0,63;
- глобальную оценку активности болезни лечащим врачом и субъективную оценку самочувствия пациентом или его родителем (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ); показатель ниже 5 баллов считали соответствующим норме.

Оценку клинической активности болезни проводили до начала лечения, через 1, 3, 6 мес и далее 1 раз в год.

Лабораторные показатели активности болезни — скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) — определяли до начала терапии и далее при каждом визите пациента.

Эффективность лечения оценивали по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКР<sub>педи</sub>) и критериям ремиссии С. Wallace. Эффективность по АКР<sub>педи</sub> определяли исходя из общей оценки пациентом (родителями) состояния здоровья, глобальной оценки активности болезни врачом по 100 мм ВАШ (баллы), функциональной способности по вопроснику CHAQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции, величины СОЭ или СРБ. Эффективность по АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 означает улучшение как минимум на 30/50/70% не менее чем по 3 из 6 критериев при возможном ухудшении на 30% не более чем по одному показателю по сравнению с исходным значением [2].

Критерии ремиссии заболевания по С. Wallace включают отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, органомегалии, генерализованной лимфаденопатии, нормальные значения СОЭ и СРБ, отсутствие активности болезни по оценке врача (по ВАШ), длительность утренней скованности менее 15 мин [2].

#### Медицинское вмешательство

Исследование не подразумевало экспериментально-го медицинского вмешательства, и все лечение осуществлялось в соответствии со стандартами/рекомендациями лечения ювенильного артрита, принятым в Российской Федерации [1].

#### Исходы лечения

Целевым показателем эффективности лечения считали достижение стадии неактивной болезни/ремиссии при использовании исследуемых препаратов на протяжении не менее 3 последовательных месяцев через 1, 3, 6, 9 и 12 мес, далее 1 раз в год.

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации числа нежелательных явлений (НЯ), которыми считали любое неблагоприятное изменение в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением. Число НЯ рассчитывали по формуле:

$$\text{Число НЯ} / \text{пациенто-год} \times 100 = \text{число НЯ на 100 пациенто-лет.}$$

Под пациенто-годом понимали суммарный срок наблюдения за пациентами в годах.

#### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей в августе 2008 г. Перед началом лечения родители всех детей и дети в возрасте 14 лет и старше давали письменное информированное согласие на его проведение.

#### Статистический анализ

Обработку данных производили с использованием программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

##### Участники исследования

В исследование были включены 415 пациентов с ЮИА без системных проявлений. Больные были разделены на 2 группы: основную ( $n = 215$ ) и группу сравнения ( $n = 200$ ). Пациенты основной группы получали адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами, больные группы сравнения — метотрексат.

Эффективность терапии адалимумабом с иммунодепрессантами оценивали у 214 пациентов, т.к. у 1 ребенка после первой инъекции была отмечена аллергическая реакция, в связи с чем препарат был отменен. Этого пациента учитывали только при оценке переносимости адалимумаба.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали девочки. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил от 0,6 до 17,2 года, длительность болезни — от 3 мес до 15 лет.

На момент начала лечения у 196 (91,6%) пациентов основной группы и всех больных группы сравнения выявлялся активный суставной синдром, у 18 (8,4%) больных основной группы — увеит без активного артрита.

По большинству клинических показателей пациенты обеих групп были сопоставимы друг с другом. Статистически значимая разница между группами отмечалась по 3 параметрам. В основной группе длительность утренней скованности, число суставов с активным артритом и балл оценки пациентом и его родителями общего самочувствия были достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Высокая клиническая активность заболевания сопровождалась повышением лабораторных показателей: СОЭ — у 143/214 (66,8%) и 121/200 (60,5%), сывороточной концентрации СРБ — у 115/214 (53,7%) и 134/200 (67%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. Показатели СОЭ и сывороточной концен-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 214)	Группа сравнения (n = 200)	p
Девочки, абс. (%)	128 (59)	120 (60)	0,982
Возраст, годы	10,5 (7,0; 13,8)	6,1 (3,5; 11,2)	0,001
Возраст дебюта болезни, годы	4,0 (2; 7,15)	3,0 (2,0; 7,1)	0,390
Длительность заболевания, годы	4,0 (2,0; 7,2)	1,7 (0,7; 4,4)	0,001

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) без системных проявлений при включении в исследование

Показатель	Основная группа (n = 214)	Группа сравнения (n = 200)	p
Диагноз, абс. (%)			
Олигоартикулярный ЮИА	62 (29,0)	87 (43,5)	-
Полиартикулярный ЮИА	89 (41,6)	87 (43,5)	-
Энтезитный ЮИА	63 (29,4)	26 (13,0)	-
Увеит, абс. (%)	109 (51)	0	-
Число болезненных суставов	4 (2; 10)	4,5 (2; 8,25)	0,199
Число припухших суставов	4 (2; 8)	4 (2; 6,25)	0,249
Число суставов с активным артритом	4 (2; 10)	4 (2; 6)	0,005
Число суставов с нарушением функции	4 (2; 10,75)	5 (2; 9)	0,296
Длительность утренней скованности, мин	60 (20; 120)	45 (20; 60)	0,001
Оценка пациентом (его родителями) общего самочувствия по Визуальной аналоговой шкале, баллы	73 (63; 87,75)	68 (50; 80)	0,005
Общая оценка врачом активности болезни по Визуальной аналоговой шкале, баллы	60,5 (50; 73,75)	60 (46; 80)	0,925
Функциональная способность по СНАQ, баллы	1 (0,5; 1,75)	1 (0,3; 1,5)	0,644
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (норма до 15 мм/ч)	23 (11; 40)	26 (10; 45)	0,676
С-реактивный белок, мг/л (норма до 5 мг/л)	5,89 (1; 18)	7,89 (1,38; 15,25)	0,850

трации СРБ были сопоставимы у больных обеих групп (см. табл. 2).

По данным специального вопросника СНАQ, выраженная функциональная недостаточность (индекс СНАQ > 1,6) наблюдалась у 66/214 (30,8%) и 46/200 (23%), умеренная (индекс СНАQ 0,64–1,6) — у 87/214 (40,6%) и 102/200 (51%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно (см. табл. 2).

Общее самочувствие по мнению пациента или его родителей было значимо хуже в основной группе. По оценке врача активность болезни у больных обеих групп существенно не отличалась и соответствовала средней и высокой степени. Необходимо отметить, что в обеих группах пациенты или родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач (см. табл. 2).

Таким образом, до начала лечения адалимумабом и метотрексатом у всех детей с ЮИА имели место активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности, повышение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации СРБ), плохое самочувствие и высокая активность болезни по мнению пациентов (или их родителей) и врача.

#### Схема введения препаратов и длительность наблюдения

Адалимумаб вводили в дозе 40 мг (1 шприц независимо от веса и возраста ребенка) 1 раз/2 нед, подкожно, в область живота или наружной поверхности руки, после

обработки кожи спиртовой салфеткой. Доза и режим введения адалимумаба оставались неизменными на протяжении всего срока наблюдения.

Всем детям основной группы (n = 214) было проведено не менее 6 инъекций адалимумаба (3 мес терапии). В течение 3 мес наблюдали 214 пациентов, 6 мес — 191 (89%), 9 мес — 166 (76%), 1 года — 157 (73%), 1,5 лет — 131 (61%), 2 лет — 108 (51%), 2,5 лет — 70 (33%), 3 лет — 51 (24%), 4 лет — 17 (8%), 5 лет — 9 (4%) детей. Средняя длительность наблюдения составила 1,8 (0,9; 2,5) года. Из исследования были исключены 54 (25%) пациента; 5 детей не достигли промежуточной точки «6 мес», 29 — точки «1 год», 65 — точки «2 года», 113 — точки «3 года», 147 — точки «4 года», 152 — точки «5 лет».

Метотрексат назначали в дозе 15 (15; 20) мг/м<sup>2</sup> в нед в виде подкожных или внутримышечных инъекций в течение не менее 3 мес. В течение 6 мес наблюдали 150 (75%), 1 года — 122 (61%), 2 лет — 112 (56%), 3 лет — 107 (53,5%), 4 лет — 100 (50%) пациентов. Средняя длительность наблюдения составила 2,9 (0,6; 5) года. Из исследования были исключены 102 (51%) пациента (причины исключения из исследования представлены в разд. «Выживаемость»).

#### Фооновая терапия

Фооновая терапия и дозы иммунодепрессантов представлены в табл. 3. Адалимумаб назначили на фоне лечения иммунодепрессантами 204 (95,3%) больных.

**Таблица 3.** Характеристика фоновой терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений при включении в исследование

Препарат/Доза препарата	Основная группа (n = 214)	Группа сравнения (n = 200)
Преднизолон <i>per os</i> , абс. (%) Доза препарата, мг/кг в сут	20 (9,3) 0,2 (0,05; 0,35)	18 (9,0) 0,2 (0,1; 0,4)
Нестероидные противовоспалительные средства, абс. (%)	135 (63,1)	183 (91,5)
Метотрексат, абс. (%) Доза препарата, мг/м <sup>2</sup> в нед	188 (87,8) 15 (15; 20)	-
Циклоспорин, абс. (%) Доза препарата, мг/кг в сут	8 (3,7) 4 (4; 4,5)	-
Сульфасалазин, абс. (%) Доза препарата, мг/кг в сут	8 (3,7) 34 (33; 38)	-

Получали метотрексат 188 (87,8%), комбинацию метотрексата с циклоспорином — 8 (3,7%), сульфасалазином — 8 (3,7%) пациентов. Преднизолон *per os* получали 20 (9,3%) детей.

#### Характеристика предшествующей терапии

До начала настоящего исследования всем пациентам проводилась противоревматическая терапия в различных режимах. По месту жительства в территориальном медицинском учреждении 67 (31,3%) и 32 (16,0%) детям основной и группы сравнения, соответственно, был назначен преднизолон *per os* в дозе от 0,1 до 2 мг/кг в сут; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов с частотой от 1 до 12 инъекций в год проводились 102 (47,4%) и 88 (44%), пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 5–30 мг/кг массы тела на введение — 14 (6,5%) и 6 (3%) больным обеих групп, соответственно. Все дети получали НПВП.

Все пациенты основной группы до начала исследования получали иммунодепрессанты: метотрексат — 197 (92%), циклоспорин — 94 (44%), лефлуномид — 14 (6,5%), гидроксихлорохин — 27 (12,6%),

сульфасалазин — 70 (32,7%), циклофосфамид — 8 (3,7%), азатиоприн — 5 (2,3%). В группе сравнения у 163 (81,5%) пациентов метотрексат был первым иммунодепрессантом, у 37 (18,5%) — вторым или третьим; 6 (3%) детей получали циклоспорин, 30 (15%) — сульфасалазин, 1 (0,5%) — циклофосфамид. Длительность противоревматической терапии до начала исследования составила 3,3 (2; 6,8) и 1,5 (0,6; 4) года в основной группе и группе сравнения, соответственно ( $p < 0,001$ ).

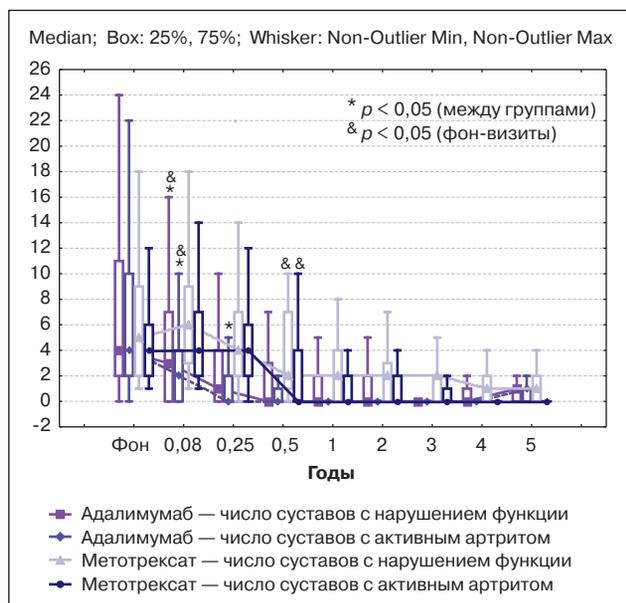
#### Основные результаты исследования Суставной синдром

Через 1 мес (0,08 года) после первой инъекции адалимумаба число болезненных суставов уменьшилось в 5 раз, число припухших и суставов с активным артритом — в 2 раза, число суставов с нарушением функции — в 1,3 раза по сравнению с фоновым значением (рис. 1). Длительность утренней скованности сократилась в 6 раз и стала значимо меньше, чем у детей, получавших метотрексат. У 157 (52,1%) пациентов полностью купировалась боль в суставах, у 71 (33%) не определялись суставы с активным артритом. У детей группы сравнения на этом сроке наблюдения достоверной динамики значений клинических показателей активности болезни не отмечено. У 6 (3%) больных, получавших метотрексат, уменьшилось число болезненных суставов и суставов с нарушением функции, у 14 (7%) суставной синдром распространился.

Через 3 мес значения показателей активности заболевания в основной группе были по-прежнему ниже, чем у пациентов группы сравнения. У больных, лечившихся адалимумабом, медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом стала равна 0. Число суставов с нарушением функции сократилось в 4 раза. Утренняя скованность купировалась у 188 (87,8%), суставной синдром — у 135 (63%) пациентов. У 54 (25,2%) больных суставной синдром стал протекать по типу олигоартрита. У пациентов, получавших метотрексат, значимой динамики значений клинических показателей активности болезни через 3 мес (0,25 года) не зарегистрировано. Отмечена тенденция к уменьшению числа болезненных суставов, припухших суставов и суставов с нарушением функции (см. рис. 1).

Через 6 мес (0,5 года) в основной группе медиана числа болезненных, припухших суставов и суставов с активным артритом и нарушением функции соответствовала 0. В группе сравнения впервые за период наблюдения зарегистрировано достоверное снижение всех показателей активности суставного синдрома. Медиана числа припухших, болезненных суставов и суставов с активным артритом

**Рис. 1.** Динамика числа суставов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед



том так же, как и в основной группе, стала равна 0, медиана числа суставов с нарушением функции уменьшилась в 2,5 раза; длительность утренней скованности сократилась в 2 раза. Разница между группами по этим показателям через 6 мес (0,5 года) наблюдения нивелировалась (см. рис. 1). Суставной синдром купировался у 138/191 (72%) и 79/150 (53%), утренняя скованность — у 175/191 (91,6%) и 55/150 (37%), объем движений полностью восстановился у 107/191 (56%) и 36/150 (24%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно.

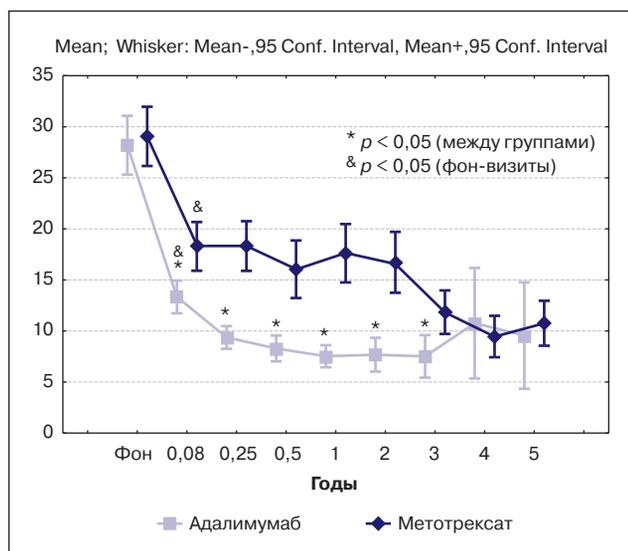
Через 1 год ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 128/157 (81,5%) и 79/122 (65%); полный объем движений в суставах — у 99/157 (63%) и 40/122 (33%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно. У 21/157 (13,4%) и 43/122 (35%) пациентов обеих групп суставной синдром рецидивировал по типу олигоартрита, у 8/157 (5,1%) и 6/122 (4,9%) — по типу полиартрита.

Через 2 года ремиссия суставного синдрома сохранялась у 90/108 (83%) и 79/112 (70,5%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Активный суставной синдром по типу олигоартрита сохранялся у 15/108 (13,9%) и 27/112 (24%), по типу полиартрита — у 3/108 (2,8%) и 6/112 (5,3%) больных из обеих групп. Однако суставной синдром был по-прежнему значительно активнее у пациентов, получавших метотрексат. У 70/108 (64,8%) и 87/112 (78%) детей из обеих групп не имелось суставов с ограничением движений.

Через 3 года ремиссия суставного синдрома зарегистрирована у 47/51 (92%) и 79/107 (74%), полное восстановление функции в суставах — у 38/51 (74,5%) и 40/107 (38%) пациентов обеих групп, оставшихся в исследовании. Суставы с активным артритом выявлялись у 3/51 (5,9%) и 28/107 (26%) детей из основной группы и группы сравнения.

Через 4 года ремиссию суставного синдрома наблюдали у 14/17 (82%) и 79/100 (79%); полный объем движений в суставах — у 12/17 (70,6%) и 40/100 (40%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. У 3/17 (17,6%) и 21/100 (21%) ребенка основной и группы сравнения через 4 года суставной синдром продолжал рецидивировать.

**Рис. 2.** Динамика показателя скорости оседания эритроцитов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед



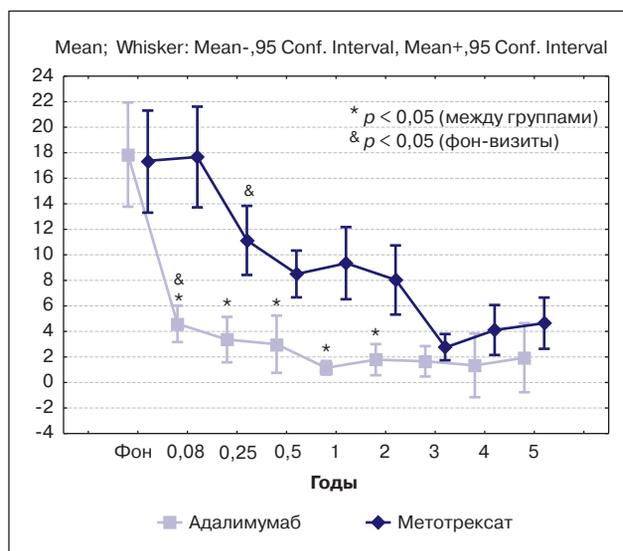
К 5-му году медианы показателей числа болезненных суставов соответствовали 0 в обеих группах; числа припухших суставов, суставов с активным артритом, с нарушением функции — 1 (0; 1) в основной группе и 0 (0; 0) — в группе сравнения (см. рис. 1). Суставной синдром купировался у 4/9 и 79/98 (81%) больных, объем движений в суставах полностью восстановился у 4/9 и 41/98 (42%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

### Лабораторные показатели активности болезни

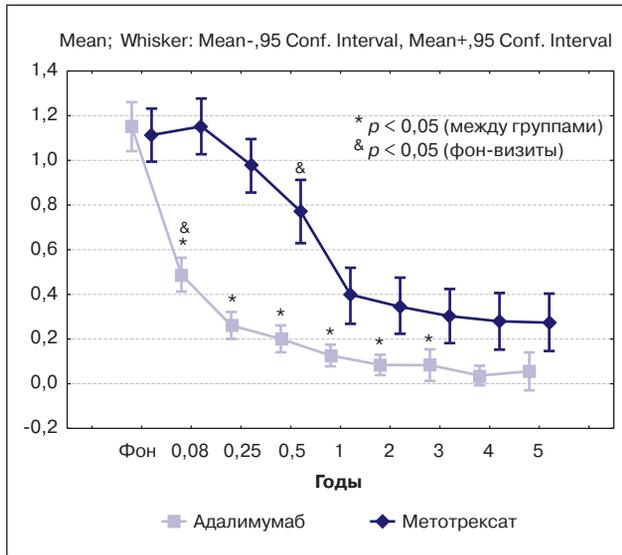
Динамика лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ) в основной группе и группе сравнения также была неравнозначна. Через 1 мес после первой инъекции адалимумаба показатель СОЭ снизился как по сравнению с исходным значением, так и по отношению к показателями группы сравнения и стал соответствовать референтным значениям у 151/214 (71%) больных. Показатель сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся адалимумабом, также снизился и по сравнению с исходным значением, и с показателем группы сравнения и стал соответствовать норме у 168/214 (78,5%) пациентов. В группе детей, лечившихся метотрексатом, динамика лабораторных показателей была невыраженной. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям у 150/214 (70%) и 90/200 (45%) больных основной группы и группы сравнения, соответственно (рис. 2, 3).

Через 3 мес у больных основной группы лабораторные параметры продолжали снижаться. Показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ нормализовались у 198/214 (92,5%) и 141/214 (65,8%) пациентов, соответственно. В группе сравнения показатель СОЭ нормализовался у 90/200 (45%) больных, однако медиана значения СОЭ по-прежнему была значимо выше, чем в основной группе (см. рис. 2). Значимой динамики показателя сывороточного уровня СРБ у пациентов, получавших метотрексат, не отмечалось, и он был также значимо выше, чем в основной группе (см. рис. 3). Показатель концентрации СРБ в сыворотке крови нормализовался у 58/200 (29%) пациентов.

**Рис. 3.** Динамика показателя С-реактивного белка у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед



**Рис. 4.** Динамика индекса функциональной недостаточности у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед



Через 6 мес лабораторные показатели активности болезни нормализовались у 139/191 (72,8%) и 72/150 (48%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Медианы показателей СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям в обеих группах. Вместе с тем показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у пациентов, лечившихся адалимумабом, были значимо ниже, чем у больных, получавших метотрексат (см. рис. 2, 3).

Через 1 год лабораторные показатели активности СОЭ и СРБ соответствовали нормальным значениям у 148/157 (94%) и 102/150 (68%) пациентов обеих групп. Умеренное повышение СОЭ сохранялось у 8/157 (5,1%) и 39/150 (26%), сывороточной концентрации СРБ — у 9/157 (5,7%) и 48/150 (32%) детей, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Через 2 года показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ снизились в обеих группах, но были ниже у пациентов, лечившихся адалимумабом. Нормальные лабораторные показатели зарегистрированы у 100/108 (92,6%) и 79/112 (70,5%) детей основной группы и группы сравнения, соответственно.

К 3-му году наблюдения у 46/51 (90%) и 89/107 (83%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ соответствовали референтным значениям. В группе сравнения показатель СОЭ выше 15 мм/ч зафиксирован у 17/107 (16%) пациентов, повышение сывороточной концентрации СРБ — у 16/107 (15%) больных. Статистически значимых различий между группами не обнаружено (см. рис. 2, 3).

Через 4 года повышение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ сохранялось у 2/17 пациентов основной группы. В группе сравнения ускорение СОЭ наблюдали у 8/100 (8%), повышение сывороточной концентрации СРБ — у 16/100 (16%) пациентов. Максимальное значение СОЭ составило 37 и 55 мм/ч, сывороточного уровня СРБ — 20,11 и 53 мг/л у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно.

Спустя 5 лет повышение СОЭ отмечено у 12/98 (12%) больных, получавших метотрексат (max 48 мм/ч), сывороточной концентрации СРБ — у 2/9 пациентов основ-

ной группы (max 9,75 мг/л) и 19/98 (19%) детей группы сравнения (max 53 мг/л).

#### Функциональная способность по вопроснику CHAQ

Влияние исследуемых препаратов на функциональную способность пациентов также значимо отличалось. Через 1 мес после первой инъекции адалимумаба индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ снизился как по сравнению с исходным значением, так и по сравнению с показателем группы сравнения (рис. 4). В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, динамики этого показателя отмечено не было.

Полную функциональную активность регистрировали у 88/214 (41%) и 16/200 (8%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно. Число пациентов с выраженной функциональной недостаточностью через 1 мес лечения в основной группе уменьшилось в 4,7 раза и составило 14/214 (6,5%), до начала лечения — 66/214 (30,8%).

К 3-му мес индекс функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся адалимумабом, продолжал снижаться и был ниже, чем в группе сравнения. У пациентов, получавших метотрексат, динамики этого показателя не зафиксировано (см. рис. 4).

У 111/214 (51,8%) пациентов, лечившихся адалимумабом, функциональная способность полностью восстановилась; у детей, получавших метотрексат, нарушения сохранялись на прежнем уровне. Выраженную функциональную недостаточность регистрировали у 7/214 (3,2%) и 55/200 (28%), умеренную или минимальную — у 96/214 (44,8%) и 159/200 (79,5%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно.

Через 6 мес у детей основной группы функциональная активность по индексу CHAQ продолжала значимо улучшаться. Динамика этого показателя была отмечена и у пациентов, получавших метотрексат. У больных, лечившихся адалимумабом, индекс функциональной недостаточности был по-прежнему значимо ниже, чем в группе сравнения.

Полная функциональная активность по вопроснику CHAQ была зафиксирована у 120/191 (62,8%) и 70/150 (46,7%), умеренная или минимальная функциональная недостаточность — у 65/191 (34%) и 62/150 (41,3%), выраженная функциональная недостаточность — у 6/191 (3,1%) и 18/150 (12%) пациентов основной группы и группы сравнения, соответственно.

Через 1 год индекс функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ у наблюдаемых пациентов значимо не различался. У 4/157 (2,6%) и 45/122 (37%) больных, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, этот показатель был выше 1.

Через 2 года лечения функциональная активность по вопроснику CHAQ полностью восстановилась у 85/108 (78,7%) и 70/112 (62,5%) пациентов обеих групп. У 4/108 (3,7%) и 13/112 (19%) больных отмечалась умеренная (CHAQ от 0,64 до 1,6), у 19/108 (17,6%) и 19/112 (17%) — минимальная функциональная недостаточность (индекс CHAQ от 0,14 до 0,63). У 4/108 (3,7%) и 10/112 (8,9%) пациентов основной и группы сравнения сохранялось выраженное нарушение функциональной способности.

Спустя 3 года у 40/51 (78%) и 77/107 (72%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно, функциональный статус по вопроснику CHAQ был не нарушен или минимально снижен; у 2/51 (3,9%) и 20/107 (18,7%) детей обеих групп регистрировали умеренную, а у 10/107 (9,3%) пациентов группы

сравнения — выраженную функциональную недостаточность.

Через 4 года функциональная способность по вопросу СНАQ у 14/17 больных основной группы была не нарушена, у 2/17 — нарушена умеренно, у 1 ребенка — минимально. У 70/100 (70%) пациентов группы сравнения индекс СНАQ был равен 0, у 13/100 (13%) — выше 1 балла (что свидетельствовало об умеренной и выраженной функциональной недостаточности); у 17/100 (17%) индекс СНАQ находился в пределах 0,14–0,63, что соответствовало минимальным функциональным нарушениям.

Через 5 лет функциональная способность по вопросу СНАQ не была нарушена у 7/9 больных основной группы и 69/98 (70%) пациентов группы сравнения. У 2/9 и 7/98 (7%) детей, получавших адалимумаб и метотрексат, индекс СНАQ соответствовал минимальным функциональным нарушениям (0,14–0,63). Выраженная функциональная недостаточность (индекс СНАQ > 1,6) зафиксирована у 8/98 (8%) больных группы сравнения.

#### **Активность болезни по Визуальной аналоговой шкале по мнению врача и субъективная оценка здоровья пациентом или его родителями**

Описанную выше закономерность наблюдали и со стороны показателей субъективной оценки здоровья пациентом или его родителями и активности болезни врачом по ВАШ.

Через 1 мес после первой инъекции адалимумаба оценка состояния здоровья ребенком или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ снизилась по сравнению с исходными значениями [Ме (25%; 75%) — 73 (63; 87,75); 60,5 (50; 73,75) и 33 (12; 48); 30 (9; 40) баллов по мнению пациента/его родителя и врача до и через 1 мес, соответственно] и аналогичными показателями в группе сравнения [68 (50; 80) и 60 (46; 80); 68 (50; 80) и 61,5 (46; 80) балла, соответственно;  $p < 0,0001$ ]. В группе пациентов, лечившихся метотрексатом, изменения значений этих показателей не происходило.

Через 3 мес активность болезни по ВАШ по мнению врача в основной группе еще более значительно снизилась [60,5 (50; 73,75) и 9,5 (0; 23,75) баллов до и через 3 мес;  $p < 0,0001$ ] и не превышала 5 баллов (что соответствует норме) у 87/214 (40,6%) больных; состояние здоровья по ВАШ по мнению пациента или его родителя значительно улучшилось [73 (63; 87,75) и 12 (0; 27) баллов до и через 3 мес;  $p < 0,0001$ ]. В группе сравнения показатели активности болезни и состояния здоровья по мнению врача и родителей не изменились по сравнению с исходным значением и были значимо выше, чем в основной группе [12 (0; 27) и 9,5 (0; 23,75) баллов — в основной группе; 55,5 (41; 67) и 65 (50; 80) баллов — в группе сравнения,  $p < 0,0001$ ].

Через 6 мес активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе [60,5 (50; 73,75); 5 (0; 18) баллов до и через 6 мес,  $p < 0,0001$ ] и впервые статистически значимо снизилась в группе сравнения [60 (46; 80) и 23 (12; 38) балла до и через 6 мес, соответственно;  $p < 0,0001$ ]. Этот показатель у пациентов, лечившихся адалимумабом, был значимо ниже, чем у больных, получавших метотрексат [5 (0; 18); 23 (12; 38) балла, соответственно;  $p < 0,0001$ ]. Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и/или их родителей также улучшалось в обеих группах [73 (63; 87,75); 6 (0; 20,5) баллов — до и через 6 мес в основной группе;  $p < 0,0001$ ;

68 (50; 80); 32 (21; 46) балла — до и через 6 мес в группе сравнения,  $p < 0,0001$ ]. Однако пациенты, лечившиеся адалимумабом, оценивали свое состояние здоровья и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат.

Через 1 год активность болезни по ВАШ по мнению врача продолжала снижаться в основной группе [60,5 (50; 73,75); 3,5 (0; 10,75) до и через 1 год;  $p < 0,0001$ ] и в группе сравнения [60 (46; 80) и 1,5 (0; 23) до и через 1 год, соответственно;  $p < 0,0001$ ]. Общее самочувствие пациентов по ВАШ по мнению детей и/или их родителей продолжало улучшаться в обеих группах [73 (63; 87,75); 4 (0; 13) — до и через 1 год в основной группе,  $p < 0,0001$ ; 68 (50; 80); 23 (5; 34) — до и через 1 год в группе сравнения,  $p < 0,0001$ ]. При этом пациенты, лечившиеся адалимумабом, оценивали свое состояние и самочувствие значимо лучше, чем дети, получавшие метотрексат.

Через 2 года общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем значительно улучшилось у пациентов обеих групп. При этом медиана показателя в основной группе была ниже, чем в группе сравнения [0 (0; 10,25), 5 (0; 24,75);  $p = 0,0010$ ]. По мнению врача, активность болезни по ВАШ в обеих группах была низкой, медиана соответствовала 0.

Через 3 года активность болезни по мнению врача и общее состояние здоровья по оценке пациентом или его родителем по ВАШ оценивали как нормальное (< 5 баллов) у 34/51 (66,7%) и 75/107 (70%) больных основной и группы сравнения, соответственно. Медиана показателей в обеих группах была равна 0. Статистически значимых различий между группами не обнаружено.

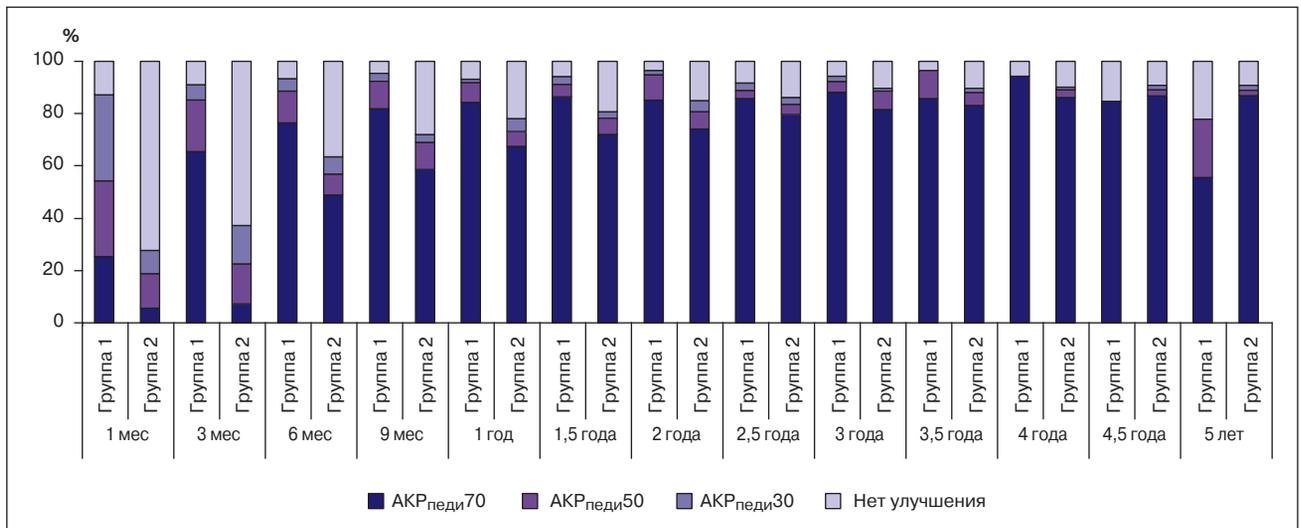
Через 4 года хорошее общее самочувствие по оценке пациента или его родителя по ВАШ зафиксировано у 11/17 и 75/100 (75%) больных основной и группы сравнения [0 (0; 9) и 0 (0; 0), соответственно]. По мнению врача ремиссия болезни (< 5 баллов) имела место у 12/17 и 77/100 (77%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Активность болезни сохранялась у 5/17 и 23/100 (23%) больных основной и группы сравнения.

Через 5 лет наблюдения медиана показателей субъективной оценки общего самочувствия пациентом (или его родителем) по ВАШ оставалась равной 0 в обеих группах. Ремиссия болезни по мнению врача отмечалась у 4/9 и 80/98 (82%) пациентов основной группы и группы сравнения.

#### **Оценка эффективности терапии по критериям АКР<sub>педи</sub>**

Через 1 мес критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 соответствовали 87/54/25% больных, лечившихся адалимумабом, что было значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе пациентов, получавших метотрексат (28/19/6%; рис. 5). Через 3 мес ответ АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 в основной группе составил 91/85/65% и был по-прежнему значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения (37/23/7%). Через 6 мес у пациентов, получавших метотрексат, впервые был зафиксирован эффект терапии, который составил 63/57/47% по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70, но был ниже ( $p < 0,001$ ), чем в основной группе (93/89/76%). Через 9 и 12 мес уровень ответа по критериям АКР<sub>педи</sub> у больных, получавших адалимумаб, по-прежнему был выше, чем на фоне лечения метотрексатом: 95/92/82; 72/69/58% ( $p < 0,001$ ) и 93/92/84; 78/73/67% ( $p < 0,001$ ), соответственно. Через 2 года лечения разница между группами сократилась, критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 соответ-

**Рис. 5.** Улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, лечившихся адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед (Группа 2)



Примечание (здесь и на рис. 6, 7). «Группа 1» — основная группа, «Группа 2» — группа сравнения.

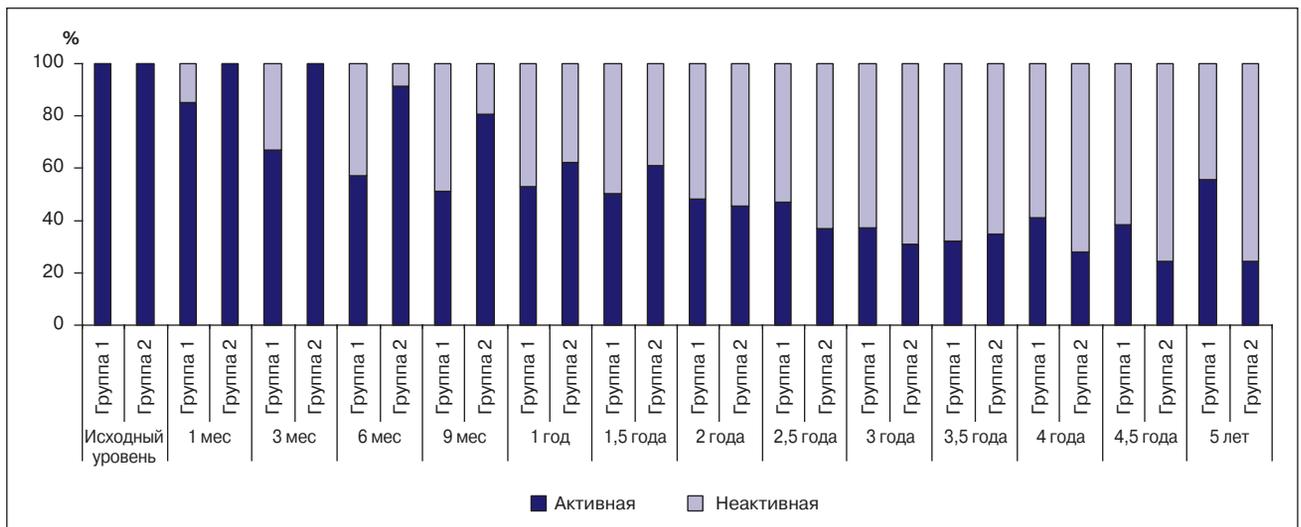
ствовавали 96/94/85 и 85/80/74% пациентов ( $p = 0,017$ ). Спустя 3 года разница в ответе уже не обнаруживалась: уровень ответа составил 94/92/88 и 89/88/81% ( $p = 0,650$ ) у пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. В течение последующих 2 лет наблюдения эффективности исследуемых препаратов по критериям АКР<sub>педи</sub> не различалась (см. рис. 5).

**Ремиссия заболевания по критериям C. Wallace**

Сроки и частота достижения стадии неактивной болезни/ремиссии и ее длительность в сравниваемых группах значительно отличались на протяжении всего периода наблюдения. Через 1 и 3 мес от начала лечения в основной группе стадия неактивной болезни была зарегистрирована у 32 (15%) и 71 (33%) больных, соответственно. В группе сравнения ни один пациент не соответствовал оцениваемым критериям (рис. 6). Через 6 мес стадия неактивной болезни/ремиссия была

зарегистрирована у 82 (43%) пациентов, лечившихся адалимумабом, более чем в 4 раза превышая показатель у больных, получавших метотрексат (9%). Через 9 мес значимая разница между группами сохранялась и составила 81 (49%) и 24 (19%), соответственно. Через 1 год частота развития ремиссии в группе сравнения выросла в 2 раза, составила 38% и уже не отличалась от показателя основной группы (47%). Через 2 года разница между группами полностью нивелировалась, стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 56 (52%) и 60 (54%) больных ( $p = 0,698$ ), соответственно. В последующие 3 года наблюдения исследуемые группы по этому показателю не различались. Адалимумаб индуцировал стадию неактивной болезни/ремиссии в более короткие сроки, чем метотрексат — через 5 (3; 8) и 12 (6; 18) мес, соответственно ( $p < 0,001$ ), а ее длительность была значимо дольше, чем в группе сравнения — 21 (14; 26) и 12 (8; 15) мес, соответственно ( $p < 0,001$ ; см. рис. 6).

**Рис. 6.** Частота развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений на фоне терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед (Группа 2)



**Дополнительные результаты исследования**  
**Влияние лечения адалимумабом и метотрексатом**  
**в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед на фоновую терапию**  
**у пациентов с ювенильным идиопатическим**  
**артритом без системных проявлений**

Адалимумаб и метотрексат обладают НПВП- и гормонсберегающим эффектом, однако он более выражен у ингибитора ФНО  $\alpha$ . Высокая терапевтическая эффективность адалимумаба позволила отменить НПВП 184 (86%) пациентам уже через 1 мес, 212 (99%) — через 1 год наблюдения; воздержаться от назначения преднизолона *de novo* и повышения его суточной дозы у всех больных; снизить дозу пероральных глюкокортикоидов у 4 (20%) пациентов и отменить их 1 ребенку; прекратить внутрисуставные инъекции и внутривенные инфузии глюкокортикоидов всем пациентам. Метотрексат обладает меньшим противовоспалительным и гормонсберегающим свойством, что связано с его более слабой терапевтической эффективностью. Через 1 мес НПВП отменили 60 (30%), через 1 год — 98 (49%) больным; доза преднизолона была снижена 5 (28%), внутрисуставное и внутривенное введение глюкокортикоидов прекращено 176 (88%) и 100% пациентов, соответственно.

**«Выживаемость» терапии адалимумабом**  
**и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед у пациентов**  
**с ювенильным идиопатическим артритом**  
**без системных проявлений**

Кумулятивный эффект «выживаемости» терапии адалимумабом был достоверно выше, чем лечения метотрексатом на протяжении всего периода наблюдения и составил через 6 мес — 95 и 77%, через 1 год — 84 и 60%, через 2 года — 73 и 54%, через 3 года — 62 и 53%, через 4 года — 62 и 50%, через 5 лет — 62 и 49% в основной группе и группе сравнения, соответственно (рис. 7). Адалимумаб и метотрексат отменены у 25,1 и 51% пациентов (см. рис. 7).

В течение первых 6 мес из исследования выбыло 19/215 (8,3%) и 50/200 (25%), в течение 1-го года — 29/215 (13%) и 78/200 (39%), в течение 2-го года наблюдения — 13/215 (6%) и 10/200 (5%) больных, получавших адалимумаб и метотрексат (см. рис. 7).

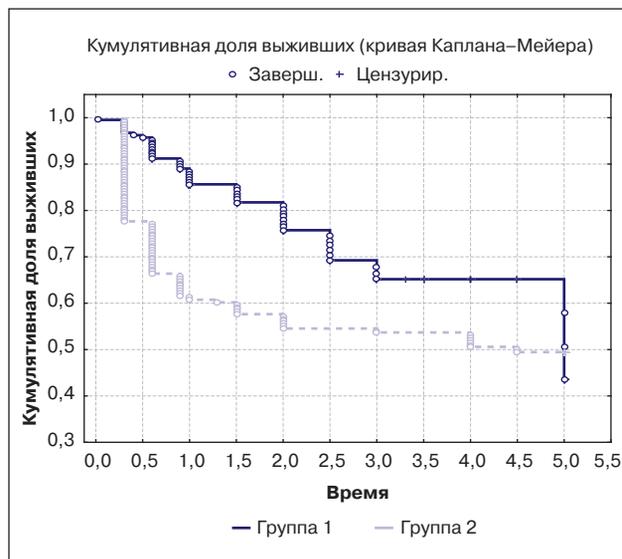
Основные причины отмены метотрексата включали первичную (21%) и парциальную (11%) неэффективность, адалимумаба — организационные проблемы (7%), НЯ (5,6%), первичную неэффективность (5,6%).

**Нежелательные явления**

Адалимумаб и метотрексат хорошо переносили 124 (58%) и 146 (73%) пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ зарегистрированы у 90 (42%) и 54 (27%) больных, но стали основанием для отмены препаратов только у 13 (6%) и 20 (10%), соответственно. Частота НЯ и серьезных НЯ на фоне лечения адалимумабом была выше, чем при применении метотрексата (57,6 и 27,4; 8,5 и 1,9 на 100 пациенто-лет;  $p < 0,001$ ). Наиболее часто на фоне лечения адалимумабом развивались инъекционные реакции (боль; 16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3 и 20,7 на 100 пациенто-лет;  $p < 0,001$ ).

Инфекционные НЯ включали поражения ЛОР-органов — у 85 (39,5%) и 83 (41,5%), дыхательных путей (бронхит, пневмония) — у 17 (7,9%) и 18 (9%) пациентов, лечившихся адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Из серьезных осложнений следует отметить инфекции верхних и нижних дыхательных путей (являлись основанием для госпитализации и назначения антибактериаль-

**Рис. 7.** Кривая «выживаемости» терапии адалимумабом (Группа 1) и метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в нед (Группа 2) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений



ных препаратов), острые кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, генерализованную герпетическую инфекцию, лимфаденит, гепатит.

У пациентов, лечившихся адалимумабом, тубинфицированность и туберкулез легких развивались чаще, чем на фоне терапии метотрексатом: у 13 (6%) и 5 (2,5%) пациентов с частотой 3,2 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно ( $p < 0,001$ ).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Оценка эффективности и безопасности длительного лечения ингибиторами ФНО  $\alpha$  у пациентов с ЮИА является весьма актуальной. Регистрация в Российской Федерации препарата человеческих моноклональных антител адалимумаба в 2008 г. послужила основанием для проведения нашего исследования.

**Оценка эффективности терапии адалимумабом**

До регистрации адалимумаба по детским показаниям его эффективность и безопасность исследовали у взрослых пациентов.

В исследовании PREMIER [14] к концу 1-го года лечения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 62% пациентов, получавших комбинацию метотрексата и адалимумаба, и у 46% больных, лечившихся метотрексатом. К концу 2-го года у 49% пациентов, которым проводилась комбинированная терапия ГИБП с метотрексатом, была зарегистрирована ремиссия заболевания.

В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Глобальная эффективность по критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> и критериям ремиссии С. Wallace была значимо выше на фоне лечения адалимумабом с метотрексатом, чем только метотрексатом, в течение 3 лет наблюдения. Через 1 год уровень ответа по критериям АКР<sub>педи</sub> 50 составил 84 и 67% в условиях терапии адалимумабом и метотрексатом, соответственно. Через 2 года стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 52 и 54% больных, получавших адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами и метотрексат, соответственно.

Анализ голландского регистра по мониторингу больных ревматоидным артритом, получавших адалимумаб (DREAM), также показал схожую с нашим исследованием эффективность. Через 1 год удовлетворительный и хороший ответ на лечение адалимумабом по критериям Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) отмечен у 78% пациентов [15].

Результаты самого большого открытого мультицентрового исследования эффективности адалимумаба в сочетании с различными иммунодепрессантами (ReAct) были опубликованы в 2007 г. [16]. В исследование вошли 6610 пациентов с ревматоидным артритом, которые получали адалимумаб в дозе 40 мг/нед подкожно в течение 12 нед. К 12-й нед лечения у 69% пациентов зарегистрировано 20%, у 42% — 50%, у 18,4% — 70% улучшение по критериям АКР. По критериям EULAR у 33% пациентов был зарегистрирован хороший, а у 83% — удовлетворительный ответ.

В нашем исследовании также проводилась оценка эффективности адалимумаба через 3 мес от начала лечения. Уровень ответа по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 был очень высоким и составил 91/85/65%.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ARMADA наблюдали значимо более быстрое снижение активности заболевания на фоне лечения адалимумабом по сравнению с плацебо. Ответ на терапию адалимумабом по критерию АКР50 наблюдали у 55,2%, по АКР70 — у 26,9% больных ревматоидным артритом [17].

В российском открытом многоцентровом исследовании эффективности адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом уже ко 2-й нед лечения (после первой инъекции препарата) у 34,3% больных зарегистрировано 20% улучшение по критериям АКР. Начиная с 12-й нед, эффект лечения (по АКР20) оставался стабильно высоким и составил 86,3–87,9%. В то же время число больных с более выраженным ответом на терапию адалимумабом (АКР50 и 70) прогрессивно увеличивалось и к 24-й нед достигло 66,7 и 26,3%, соответственно.

В нашем исследовании первой точкой для определения эффективности был 1-й мес. На этом сроке критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 соответствовали 87/54/25% больных, лечившихся адалимумабом. Через 12 нед уровень ответа по АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 значимо возрос и составил 91/85/65%. Отличием нашего исследования является более высокий процент пациентов, отвечающих критериям АКР<sub>педи</sub> 70, тогда как по уровню ответа АКР<sub>педи</sub> 30/50 в исследованиях различий не было.

В российском исследовании Д. Е. Каратеева и соавт. клиническое улучшение сопровождалось повышением функциональной активности больных с ревматоидным артритом. Индекс HAQ снизился с  $1,9 \pm 0,6$  балла на исходном визите до  $1,1 \pm 0,641$  балла к 12-й нед и затем оставался стабильным с тенденцией к дальнейшему снижению ( $1,04 \pm 0,8$  балла на 24-й нед;  $p < 0,001$ ) [18].

Для оценки функциональной активности больных с ЮИА мы применяли вопросник SNAQ для детской популяции. К 12-й нед лечения среднее значение индекса функциональной недостаточности у пациентов, лечившихся адалимумабом, статистически значимо снизилось с  $1,15 \pm 0,81$  до  $0,26 \pm 0,45$ , через 24 нед — до  $0,20 \pm 0,42$  ( $p < 0,0001$ ).

### Оценка эффективности терапии адалимумабом у детей

В мире имеется большой положительный опыт применения адалимумаба для лечения ЮИА, включая резуль-

таты многочисленных рандомизированных клинических исследований.

В исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. [19] уже через 2 нед лечения 30% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> было зарегистрировано у 67% больных, через 4 нед — у 77%. Через 16 нед от начала терапии 30% улучшение по критериям АКР<sub>педи</sub> было достигнуто у 88% детей, получавших адалимумаб, и у 95% пациентов, лечившихся адалимумабом в сочетании с метотрексатом; 70% улучшение было зарегистрировано у 70% больных [19].

В нашем исследовании большинство пациентов основной группы получали адалимумаб в сочетании с иммунодепрессантами и, вероятно, в связи с этим результаты, полученные нами, сопоставимы с группой пациентов, лечившихся адалимумабом с метотрексатом, в исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. Через 3 мес уровень ответа АКР<sub>педи</sub> 30/70 в нашем исследовании составил 91/65%, через 6 мес — 93/76%.

В другом исследовании тех же авторов через 48 нед лечения уровень ответа по критериям АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 составил 73/61/24% [20].

В нашем исследовании эффективность адалимумаба была выше, чем в исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. Через 1 год терапии критериям улучшения АКР<sub>педи</sub> 30/50/70 соответствовали 93/92/84% пациентов. По-видимому, это связано с тем, что наряду с больными полиартикулярным ЮИА мы включали в исследование пациентов с резистентным олигоартикулярным артритом.

В исследовании D. J. Lovell и соавт. эффективности длительного применения адалимумаба у детей с полиартикулярным ЮИА было установлено, что через 104 нед критериям АКР<sub>педи</sub> 100 соответствовали 40% детей с ЮИА [20]. Нами было показано, что через 2 года (104 нед) критериям стадии неактивной болезни соответствовали 52% пациентов.

D. J. Kingsbury и соавт. оценивали эффективность адалимумаба в лечении олиго- и полиартикулярного ЮИА у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет. Через 12 нед у 91% больных наблюдался положительный клинический ответ (АКР<sub>педи</sub> 30), который к концу 24-й нед наблюдения сохранялся у 84% пациентов [21]. В нашем исследовании принимали участие 33/214 (15%) пациентов в возрасте до 5 лет. Через 12 нед лечения адалимумабом уровень ответа по критерию АКР<sub>педи</sub> 30 составил 91%, через 24 нед — 93%, что было сопоставимо с результатами D. J. Kingsbury и соавт.

Результаты шестилетнего исследования D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. убедительно продемонстрировали высокую эффективность длительной терапии адалимумабом. С увеличением длительности применения препарата, особенно в комбинации с метотрексатом, эффективность адалимумаба не снижалась [22]. В нашем исследовании длительное применение адалимумаба также не сопровождалось ускользанием эффекта. Через 3 года лечения стадия неактивной болезни/ремиссия была зарегистрирована у 69%, через 4 года — у 59%, через 5 лет — у 44% больных.

В доступной литературе мы не встретили достаточного количества информации по «выживаемости» терапии адалимумабом. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 48-недельном исследовании D. J. Lovell, N. Ruperto и соавт. оценивали «выживаемость» терапии у больных с ЮИА, перешедших в двойную слепую стадию исследования. В итоге 32-недельное лечение закончили 96% пациентов, 4% выбыли из исследования по различным причинам (1 больной — из-за нарушения ведения протокола иссле-

дования, 1 пациент отозвал согласие на проведение исследования, 3 — по другим причинам) [20]. При долгосрочном (6 лет) наблюдении D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт. установили, что обострение заболевания отмечалось у 43 и 37% больных, лечившихся адалимумабом или адалимумабом в сочетании с метотрексатом, и у 71 и 65% пациентов, получавших плацебо без/с метотрексатом [20, 22].

В нашем исследовании кумулятивная «выживаемость» терапии адалимумабом составила 95% через 6 мес, 84% — через 1 год, 73% — через 2 года. За весь период наблюдения лечение прекратили 25% пациентов. В течение первых 6 мес из исследования выбыли 8,3%, в течение первого года — 13%, в течение второго года — 6% больных. Основные причины отмены адалимумаба включали организационные проблемы (7%), НЯ (5,6%), первичную неэффективность (5,6%).

#### Оценка безопасности терапии адалимумабом

При анализе безопасности адалимумаба в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом 48-недельном исследовании, представленном D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт., было показано, что адалимумаб в основном хорошо переносился пациентами с ЮИА. Наиболее частыми НЯ были инфекции (в основном острые респираторные). У 4 больных, лечившихся адалимумабом, и у 2, получавших плацебо, отмечены серьезные побочные эффекты на протяжении слепой фазы исследования. О случаях туберкулеза и оппортунистических инфекциях не сообщалось [19].

По другим данным тех же авторов регистрировались случаи тяжелых форм милиарного и внелегочного туберкулеза [22]. Также зафиксированы случаи инвазивных оппортунистических инфекций (диссеминированный гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, аспергиллез, листериоз) [20].

В исследования ReAct у 6610 взрослых пациентов с ревматоидным артритом серьезные инфекционные осложнения (включая активный туберкулез) были отмечены у 3,1% пациентов, демиелинизирующие заболевания — у 0,06%, системная красная волчанка — у 0,03% [16].

Анализ переносимости терапии ингибитором ФНО  $\alpha$  в нашем исследовании показал, что адалимумаб и метотрексат хорошо переносились 58 и 73% пациентов с ЮИА без системных проявлений. НЯ зарегистрированы у 42 и 27% больных, но стали основанием для отмены препаратов только у 6 и 10% пациентов, соответственно. Наиболее часто на фоне анти-ФНО-терапии развивались инъекционные реакции (боль; 16,9 и 0,17 на 100 пациенто-лет) и инфекционные НЯ (35,3 и 20,7 на 100 пациенто-лет;  $p < 0,001$ ). Туберкулез легких развился у 5/215 (2,3%) больных: очаговый — у 1, диссеминированный — у 1, диссеминированный туберкулез легких, внутригрудных лимфоузлов и плеврит — у 1, инфильтративный туберкулез — у 2 детей. Случаев летального исхода от туберкулеза, а также тяжелых оппортунистических инфекций и аутоиммунных заболеваний в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Таким образом, в нашем исследовании эффективность адалимумаба в комбинации с иммунодепрессантами была несколько выше, чем эффективность монотерапии адалимумабом в исследованиях других авторов [18]. Эффективность адалимумаба в комбинации с иммунодепрессантами (у 88% с метотрексатом) оказалась сопоставимой с данными аналогичных исследований [19, 20, 22].

Необходимо отметить, что всем детям адалимумаб вводили в дозе 40 мг 1 раз/2 нед независимо от возраста и веса ребенка. Это связано с тем, что исследование было начато до регистрации препарата по детским показаниям, и мы применяли схему лечения, зарегистрированную для взрослых больных ревматоидным артритом. D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт. показали, что доза препарата не влияет на его эффективность или переносимость. В первом периоде открытой продленной фазы авторы исследовали эффективность адалимумаба в дозе 24 мг/м<sup>2</sup>, вводимого 1 раз/нед. На следующем этапе у детей с массой тела менее 30 кг ингибитор ФНО  $\alpha$  применяли в фиксированной дозе 20 мг 1 раз/2 нед, у детей с массой тела 30 кг и выше — в дозе 40 мг 1 раз/2 нед [22]. Разницы в эффективности и переносимости препарата в разных дозировках получено не было. Сведения, представленные D.J. Lovell, N. Ruperto и соавт., позволяют нам сопоставлять наши результаты с данными других исследователей.

#### Ограничения исследования

В качестве основного ограничения стоит указать отсутствие рандомизации при разделении на группы, что позволило бы свести к минимуму систематическую ошибку и предвзятость исследователей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибитор ФНО  $\alpha$  адалимумаб обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом, чем классический иммунодепрессант метотрексат. Уже через 1 мес после первой инъекции адалимумаб обеспечил значимое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и общего самочувствия у 73% пациентов. Метотрексат обладает более медленным и менее выраженным противовоспалительным эффектом. На фоне монотерапии метотрексатом достоверная динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни и улучшение функционального статуса пациентов зарегистрированы лишь через 6 мес от начала лечения. Анти-ФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений. Функциональная активность детей, лечившихся метотрексатом, на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) была достоверно ниже, чем при применении адалимумаба. Кумулятивная «выживаемость» при терапии адалимумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений статистически значимо выше, чем при лечении метотрексатом, и сопряжена со значительно меньшим риском отмены с связи с неэффективностью.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. И. Алексеева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

**Т. М. Бзарова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

**С. И. Валиева** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

**Р. В. Денисова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

**Т. В. Слепцова** — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

**О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, А. М. Чомахидзе, А. Н. Фетисова** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. Педиатрия. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 387–420.
2. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of pediatric rheumatology. 6th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. 794 p.
3. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671–1684.
4. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2013; 13 (3): 361–376.
5. El-Gabalawy H.S., Lipsky P.E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res.* 2004; 4 (Suppl. 2): 297–301.
6. Foster H.E., Marshall N., Myers A., Dunklet P., Griffiths I.D. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 767–775.
7. Minden K., Niewerth M., Listing J., Biedermann T., Bollow M., Schontube M., Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2392–2401.
8. Woo P., Wilkinson N., Prieur A.M., Southwood T., Leone V., Livermore P., Wythe H., Thomson D., Kishimoto T. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7: 1281–1288.
9. Алексеева Е.И., Баранов А.А. Руководство по биологической терапии. М. 2011. С. 247.
10. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63 (4): 465–482.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51 (2): 163–169.
12. de Vries H.S., van Oijen M.G., Driessen R.J., de Jong E.M., Creemers M.C., Kievit W., de Jong D.J. Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71 (1): 7–19. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03760.x.
13. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2008; 9: 52.
14. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K., van Vollenhoven R., for the PREMIER investigators 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: 26–37.
15. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. The effectiveness and medication costs of three antitumor necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (9): 1229–1234.
16. Burmester G.R., Mariette X., Montecucco C., Monteagudo-Saez I., Malaise M., Tzioufas A.G., Bijlsma J.W., Unnebrink K., Kary S., Kupper H. Adahumab 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.* 2007. Doi: 10.1136/ard. — 2006066761.
17. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., Moreland L.W., Weisman M.H., Birbara C.A., Teoh L.A., Fischkoff S.A., Chartash E.K. 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: 35–45.
18. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. *Терапевтический архив*. 2012; 8: 22–28.
19. Lovell D.J., Ruperto N., Goodman S., Reiff A., Jung L., Jarosova K., Nemcova D., Mouy R., Sandborg C., Bohnsack J., Elewaut D., Foeldvari I., Gerloni V., Rovensky J., Minden K., Vehe R.K., Weiner L.W., Horneff G., Huppertz H.I., Olson N.Y., Medich J.R., Carcereri-DePrati R., McIlraith M.J., Giannini E.H., Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 810–820.
20. Ruperto N., Lovell D.J., Goodman S., Reiff A., Nemcova D., Prieur A.M., Joos R., Gerloni V., Bohnsack J., Wagner-Weiner L., Huppertz H.I., Olson N., McIlraith M., Medich J., Martini A., Giannini E.H. 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). *Barcelona, Spain*. 2007. Abstract THU0195.
21. Kingsbury D.J., Pierre Quartier D.J., Karunaratne P.M., Kalabic J., Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin. Rheumatol.* 2014. Doi: 10.1007/s10067-014-2498-1.
22. Ruperto N., Lovell D.J., Reiff A., Gamir M., Higgins G., Kone-Paut I., Jones O.Y., Chalom E., Ilowite N., Wouters C., McIlraith M.J., Liu S., Kupper H., Giannini E.H., Martini A. OLE DE038: Long-Term Efficacy and Safety of ADA for up to 6 years in Patients with JIA. *ACR11. Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10). Abstr. 265.