

Р.В. Денисова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Новый блокатор ФНО α — голимумаб. Обзор результатов исследований по оценке эффективности и безопасности

Contacts:

Rina Denisova, Candidate of Medical Science, senior research associate of rheumatologic department of the Scientific Center of Children's Health of the Russian Academy of Medical Science

Address: Lomonosov Av., 2, build. 1, Moscow, 119991, **Tel.:** (499) 134-14-94, **e-mail:** denisovarv@yandex.ru

Article received: 30.07.2012, **Accepted for publication:** 03.08.2012

В статье представлены результаты оценки эффективности и безопасности человеческих моноклональных антител — голимумаба — по данным международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, включавших пациентов с активным ревматоидным артритом. Показано, что голимумаб оказался достоверно эффективнее плацебо как при подкожном, так и при внутривенном его введении. Профиль безопасности голимумаба сопоставим с таковым для других блокаторов фактора некроза опухоли альфа. В обзоре также представлена информация об исследовании эффективности и безопасности голимумаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом 3-й фазы.

Ключевые слова: голимумаб, ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит.

ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, патогенез которого характеризуется гиперпродукцией различных цитокинов, в т. ч. и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) [1, 2].

С момента выяснения роли ФНО α в развитии хронического воспаления при ревматоидном артрите (РА) взрослых и ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) синтезировано 5 препаратов, блокирующих активность этого цитокина. Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол — моноклональные антитела к ФНО α , этанерцепт — растворимый рецептор к ФНО α . В настоящее время в педиатрической ревматологии

разрешены к применению только 2 препарата (адалимумаб и этанерцепт) с возраста 4 лет [3, 4].

По результатам клинического исследования, инфликсимаба у детей с ЮИА препарат не был одобрен для применения в педиатрической практике [5]. Цертолизумаб пегол зарегистрирован только по показаниям к лечению РА у взрослых пациентов. Однако в настоящее время иницировано и проводится международное многоцентровое исследование (3 фазы) эффективности и безопасности голимумаба у пациентов с ЮИА. По дизайну это многоцентровое двойное слепое исследование с рандомизированным назначением препарата голимумаб у пациентов в возрасте от 2 до 18 лет с активным полиартикулярным вариантом

R.V. Denisova¹, E.I. Alekseyeva^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children Health, RAMS, Moscow² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

Golimumab — a new TNF α -blocker. The review of the efficacy and safety evaluation results

The article represents the results of efficacy and safety evaluation of the human monoclonal antibodies — golimumab, according to the data of international multicenter randomized double-blind placebo-controlled trials, including patients with active stage of rheumatoid arthritis. It was shown, that golimumab was reliably more effective than placebo both when administered hypodermic and intravenous. The safety profile of golimumab is comparable to that of the other tumor necrosis factor alpha blockers. The review also contains information on the 3d phase of golimumab efficacy and safety research in patients with juvenile idiopathic arthritis.

Key words: golimumab, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis.

течения ЮИА, несмотря на проводимую терапию метотрексатом. Оценка эффективности препарата будет проводиться по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов. В течение исследования также будут оцениваться показатели качества жизни по опросникам SNAQ и CHQ. Исследуемый препарат будет назначаться детям в дозе 30 мг/м² поверхности тела (но не более 50 мг на введение) подкожно каждые 4 нед. Пациенты будут продолжать терапию метотрексатом в дозе 10–30 мг/м² поверхности тела, также разрешен прием преднизолона в дозе не более 10 мг/сут. Первичная оценка эффективности терапии голимумабом будет проводиться через 16 нед лечения. Пациенты с зарегистрированным 30% улучшением по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов будут рандомизированы на 2 группы: получающие плацебо или голимумаб. Время наблюдения двойной слепой фазы — 32 нед. Если в этот период у пациентов, получающих плацебо, будет зарегистрировано ухудшение по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов, то им возобновят терапию голимумабом. Если ухудшение будет зарегистрировано у детей, получающих голимумаб, то им разрешат либо продолжить участие в исследовании, либо отказаться. После 48 нед, т.е. после окончания двойной слепой фазы, все пациенты будут продолжать лечение голимумабом до 152 нед (до 3 лет). Российские медицинские центры также принимают участие в этом исследовании [6]. В настоящее время опубликованных данных по промежуточным результатам еще нет, однако ожидается, что препарат будет эффективным и конкурентоспособным среди других блокаторов ФНО α , что подтверждается результатами рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности голимумаба у взрослых пациентов с РА [7–11].

В 2009 г. голимумаб для подкожного введения 1 раз в месяц был одобрен FDA (Food and Drug Administration) и зарегистрирован в США, Европе и Канаде для лечения (в комбинации с метотрексатом) РА с высокой активностью от средней степени тяжести до тяжелых форм, а также псориатического артрита и анкилозирующего спондилита в активной фазе.

В январе 2011 г. Европейская комиссия одобрила применение голимумаба в комбинации с метотрексатом для лечения взрослых больных с тяжелым высокоактивным РА, прогрессирующей костно-хрящевой деструкцией суставов (по данным рентгенологического исследования), ранее не получавших терапию метотрексатом.

1 июля 2011 г. препарат был зарегистрирован в Японии для лечения РА, в т.ч. для предотвращения развития деструкции суставов у пациентов, у которых не удалось получить адекватный ответ на стандартную терапию [12].

В Российской Федерации голимумаб зарегистрирован в мае 2012 г. и разрешен к применению у пациентов в возрасте старше 18 лет с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. Препарат представляет собой раствор для подкожного введения в дозе 50 мг/0,5 мл, выпускается в одноразовых шприцах с фиксированной иглой, защищенной жест-

ким или гибким защитным колпачком (№ регистрационного удостоверения — ЛП-001686) [13].

Голимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО α , которое связывает растворимый и трансмембранный ФНО α . Голимумаб также, как инфликсимаб и адалимумаб, относится к классу IgG₁ [14].

В клинических исследованиях показано, что препарат снижает сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ 6), металлопротеиназы 3, внутриклеточной молекулы адгезии 1 [15].

Фармакодинамика. При подкожном введении голимумаба максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 2–6 дней как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с РА [16]. Средняя максимальная сывороточная концентрация составляет 2,5 мкг/мл, а средний период полувыведения — 2 нед [15]. Такие же показатели имеет препарат адалимумаб [17]. Устойчивое состояние остаточной сывороточной концентрации (C_{ss}) голимумаба при подкожном применении в дозе 50 мг 1 раз в 4 нед у больных РА в конце интервала дозирования составляет 0,4–0,8 мкг/мл (на фоне одновременного применения метотрексата). Необходимо отметить, что C_{ss} голимумаба у пациентов, получавших препарат в сочетании с метотрексатом, на 52% выше у больных с РА, на 36% — с псориатическим артритом, на 21% — с анкилозирующим спондилитом (по сравнению с монотерапией голимумабом у пациентов с указанными нозологиями). Установлено, что метотрексат снижает частоту образования антител к голимумабу с 7 до 2% пациентов. В проведенных исследованиях не было установлено различий в эффективности препарата в зависимости от возраста, веса, пола и этнической принадлежности больных с РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. По данным исследований, проводимых на мышах, показано, что препарат не оказывает влияния на фертильность [15].

В данном обзоре приведены результаты 4 международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых проспективных исследований голимумаба у пациентов с РА.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ МЕТОТРЕКСАТ — ИССЛЕДОВАНИЕ GO-BEFORE [7]

В исследование было включено 637 пациентов с активным РА, ранее не получавших метотрексат. Пациенты были разделены на следующие группы: 1-я — получавшие плацебо и метотрексат; 2-я — голимумаб в дозе 100 мг и плацебо-метотрексат; 3-я — голимумаб в дозе 50 мг и метотрексат; 4-я — голимумаб в дозе 100 мг и метотрексат. Голимумаб вводили подкожно каждые 4 нед, метотрексат — *per os*, дозу метотрексата повышали постепенно, до 20 мг в нед к 8-й нед. Оценка эффективности терапии осуществляли через 24 нед по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР), также изучали степень костно-хрящевой деструкции по данным рентгенологического обследования (индекс Шарпа) через 52 нед лечения в группах пациентов, получавших голимумаб в сочетании с метотрексатом или только метотрексат.

Таблица 1. Результаты исследования GO-BEFORE

| Показатель | | Плацебо + метотрексат | Голиумаб (50 мг) + метотрексат |
|------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 24-я нед | АКР ₂₀ | 49,4% | 61,6%, $p = 0,028$ |
| | АКР ₅₀ | 29,4% | 40,5%, $p = 0,038$ |
| | АКР ₇₀ | 15,6% | 23,9%, $p = 0,064$ |
| | АКР ₉₀ | 3,1% | 9,4%, $p = 0,021$ |
| | DAS 28 < 2,6 СОЭ | 11,3% | 25,2%, $p = 0,001$ |
| | DAS 28 < 2,6 СРБ | 28,1% | 38,4%, $p = 0,05$ |
| | Пациенты с НЯ | 72,5% | 81,6% |
| | Пациенты с СНЯ | 6,9% | 6,3% |

Примечание. DAS — индекс активности болезни; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьезные нежелательные явления; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; p — уровень достоверности.

Через 24 нед 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 38,4% больных, лечившихся голиумабом в сочетании с метотрексатом, и у 29,4% — получавших только метотрексат ($p = 0,053$). Достоверные различия между этими группами были выявлены по результатам оценки качества жизни по опроснику HAQ ($p = 0,014$). Между группами пациентов, лечившихся голиумабом и только метотрексатом, статистически значимых различий не выявлено. В табл. 1 приведены данные, полученные в 2 группах исследования: плацебо и группе, получавшей голиумаб в дозе 50 мг (доза зарегистрирована для назначения в клинике у взрослых пациентов).

Оценка рентгенологических снимков кистей и стоп больных, включенных в исследование, через 52 нед наблюдения показала, что скорость прогрессирования костно-хрящевой деструкции была достоверно ниже в группах, получавших голиумаб в сочетании с метотрексатом, по сравнению с монотерапией метотрексатом ($p = 0,006$) [8].

Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 6,9% пациентов, получавших только метотрексат, у 3,2% — только голиумаб, у 6,3% — голиумаб и метотрексат. Тяжелые инфекционные заболевания чаще диагностировали у больных, лечившихся голиумабом в дозе 100 мг в сочетании с метотрексатом (4,4%) в сравнении с пациентами, лечившихся метотрексатом (1,9%), голиумабом в дозе 100 мг (1,3%), голиумабом в дозе 50 мг и метотрексатом (1,3%). У одной пациентки, получавшей голиумаб в дозе 50 мг и метотрексат, был диагностирован туберкулез позвоночника на 8-й нед исследования. В течение 24 нед наблюдения 2 пациента, лечившихся голиумабом и метотрексатом, умерли: один в результате суицида, а другой в результате остановки сердца во время оперативного лечения по поводу заглоточного абсцесса. В процессе выполнения исследования было зарегистрировано 4 случая злокачественных новообразований: рак легких у пациента, лечившегося метотрексатом; у больного, получавшего голиумаб в дозе 50 мг и метотрексат; лимфома Ходжкина у пациента, лечившегося голиумабом в дозе 100 мг и метотрексатом; сквамозная клеточная карцинома губы у больного, лечившегося только метотрексатом.

По данным лабораторного обследования, различий между группами обнаружено не было. Однако первичное выявление антинуклеарных антител на 24-й нед исследования чаще наблюдалось в группах пациентов, получавших голиумаб: у 14,2% больных, лечившихся только голиумабом, у 22,8% — получавших голиумаб в дозе 50 мг и метотрексат, у 20% — лечившихся голиумабом в дозе 100 мг и метотрексатом, в сравнении с пациентами, получавшими только метотрексат (3,8%).

Антитела к голиумабу были идентифицированы у 6,3% пациентов, лечившихся голиумабом. Следует отметить, что у больных, получавших только голиумаб, процент выявления антител был выше (13,5), чем у пациентов, лечившихся голиумабом в дозе 50 и 100 мг в сочетании с метотрексатом (3,7 и 1,9, соответственно).

Таким образом, данное исследование не установило различий в эффективности голиумаба в зависимости от дозы (50 или 100 мг) и различий между монотерапией голиумабом и монотерапией метотрексатом. Важно заметить, что уже на 4-й нед терапии имел место клинический ответ на терапию голиумабом, а на 52-й нед было доказано, что терапия голиумабом в сочетании с метотрексатом тормозит костно-хрящевую деструкцию суставов по сравнению с монотерапией плацебо-метотрексатом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОЛИУМАБА, ВВОДИМОГО ПОДКОЖНО, У ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ МЕТОТРЕКСАТ (GO-FORWARD) [9]

В исследование было включено 444 пациента с активным РА с неэффективностью метотрексата, ранее не получавших генно-инженерные биологические препараты. Пациенты были разделены на следующие группы: 1-я — получавшие плацебо и метотрексат; 2-я — голиумаб в дозе 100 мг и плацебо-метотрексат; 3-я — голиумаб в дозе 50 мг и метотрексат; 4-я — голиумаб в дозе 100 мг и метотрексат. Голиумаб вводили подкожно каждые 4 нед, метотрексат — *per os* в дозе 15–25 мг в нед. На 16-й нед наблюдения пациентам первых трех групп меняли терапию в случае, если у них не было регистри-

Таблица 2. Результаты исследования GO-FORWARD

| Показатель | | Плацебо + метотрексат | Голимуаб (50 мг) + метотрексат |
|------------|-------------------|--|--------------------------------|
| 14-я нед | AKP ₂₀ | 33,1% | 55,1%, $p = 0,001$ |
| | AKP ₅₀ | 9,8% | 34,8%, $p < 0,001$ |
| | AKP ₇₀ | 3,8% | 13,5%, $p < 0,008$ |
| | DAS 28 < 2,6 | 1,5% | 15,7%, $p < 0,001$ |
| | Δ HAQ-DI | -0,16 | -0,42, $p < 0,001$ |
| | Δ PCS SF-36 | -2,39 | -8,02, $p < 0,001$ |
| | Δ FACIT-Fatigue | -2,28 | -7,58, $p < 0,001$ |
| 24-я нед | AKP ₂₀ | 27,8% | 59,6%, $p < 0,001$ |
| | AKP ₅₀ | 13,5% | 37,1%, $p < 0,001$ |
| | AKP ₇₀ | 5,3% | 20,2%, $p < 0,001$ |
| | DAS 28 < 2,6 | 6,0% | 20,2%, $p < 0,001$ |
| | Δ HAQ-DI | -0,13 | -0,47, $p < 0,001$ |
| | Δ PCS SF-36 | -2,54 | -8,28, $p < 0,001$ |
| | Δ FACIT-Fatigue | -2,16 | -7,30, $p < 0,001$ |
| | Пациенты с НЯ | 66,4% | 41,0% |
| | Пациенты с СНЯ | 3,7% | 4,2% |
| Число ЯПГ | 4,72 | 1,75 | |
| Показатель | | Перевод с плацебо на голимуаб (50 мг) с 24-й нед | Голимуаб (50 мг) + метотрексат |
| 52-я нед | AKP ₂₀ | 71,6% | 82,9% |
| | AKP ₅₀ | 45,7% | 57,1% |
| | AKP ₇₀ | 24,7% | 31,4% |
| | DAS 28 < 2,6 | 25,9% | 36,8% |
| | Δ HAQ-DI | -0,39 | -0,54 |
| | Δ PCS SF-36 | -6,97 | -8,43 |

Примечание. DAS — индекс активности болезни; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьезные нежелательные явления; HAQ-DI, PCS SF-36, FACIT-Fatigue — опросники для оценки качества жизни; число ЯПГ — число явлений (НЯ и СНЯ) на 1 пациента в год, p — уровень достоверности.

ровано 20% улучшение по числу опухших и болезненных суставов. Пациентам 1-й группы назначали голимуаб в дозе 50 мг и продолжали терапию метотрексатом, 2-й группе назначали метотрексат и продолжали терапию голимуабом в дозе 100 мг, больным 3-й группы повышали дозу голимуаба до 100 мг. На 24-й нед наблюдения пациентам из 1-й группы (плацебо + метотрексат) начинали введение голимуаба в дозе 50 мг. Оценка эффективности терапии проводили через 24 нед по критериям АКР, также изучали степень костно-хрящевой деструкции по данным рентгенологического обследования (индекс Шарпа) через 24 нед лечения в группах пациентов, получавших голимуаб в сочетании с метотрексатом или только метотрексат.

На 16-й нед наблюдения у 16, 27 и 17% пациентов из первых трех групп 20% улучшение по числу болезненных и опухших суставов зарегистрировано не было, и им была проведена коррекция терапии.

Через 52 нед 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 43,8 и 44,9% больных, лечившихся голимуабом, соответственно, в дозе 50 и 100 мг

в сочетании с метотрексатом, у 27,8% — получавших только метотрексат, у 28,6% — только голимуаб. Через 24 нед наблюдения у пациентов, лечившихся голимуабом и метотрексатом, зафиксировано достоверное повышение качества жизни по опроснику HAQ по сравнению с группой, получавшей плацебо и метотрексат (-0,44 и -0,13, соответственно, $p < 0,001$). Между группами пациентов, лечившихся только голимуабом и только метотрексатом, статистически значимых различий не установлено. В табл. 2 приведены данные, полученные в 2 группах исследования: плацебо и группе, получавшей голимуаб в дозе 50 мг.

Оценка рентгенологических снимков кистей и стоп больных, включенных в исследование, через 24 нед наблюдения статистически значимых различий между группами, получавшими голимуаб в сочетании с метотрексатом по сравнению с монотерапией метотрексатом, не выявила [8].

Серьезные нежелательные эффекты были зарегистрированы у 4,5% пациентов, получавших только метотрексат, у 12% — только голимуаб, у 8 и 18% — голимуаб в дозе 50 и 100 мг, соответственно, и метотрексат.

Тяжелые инфекционные заболевания чаще развивались у больных, лечившихся голимумабом в дозе 100 мг в сочетании с метотрексатом (7%) в сравнении с пациентами, лечившихся метотрексатом (0,8%), голимумабом в дозе 100 мг (3,8%), голимумабом в дозе 50 мг и метотрексатом (1,9%). У одной пациентки, получавшей голимумаб в дозе 50 мг и метотрексат, был диагностирован туберкулезный плеврит. В течение 52-й нед наблюдения 2 пациента, получавших только голимумаб, умерли: один — от сепсиса, другой — от кровотечения во время биопсии печени, проводимой по поводу острого гепатита. Во время исследования было зарегистрировано 8 случаев злокачественных новообразований: базальный клеточный рак у 2 пациентов, лечившихся метотрексатом, базальный клеточный рак (1) и сквамозный клеточный рак (1) у пациентов, получавших только голимумаб, рак легких (1) у больного, получавшего голимумаб в дозе 50 мг и метотрексат, рак легких (2) и базальная клеточная карцинома (1) у больных, лечившихся голимумабом в дозе 100 мг и метотрексатом.

Первичное выявление антинуклеарных антител на 24-й нед исследования чаще наблюдалось в группах пациентов, получавших голимумаб в дозе 100 мг: у 29,3% больных, лечившихся только голимумабом, у 17,9% — голимумабом в дозе 100 мг и метотрексатом, в сравнении с пациентами, получавшими только метотрексат (14,9%), и голимумаб в дозе 50 мг в сочетании с метотрексатом (5,7%).

Антитела к голимумабу были обнаружены у 2 пациентов, лечившихся голимумабом, у 1 зарегистрировано 20%, у другого — 50% улучшение по критериям АКР.

Таким образом, результаты исследования GO-FORWARD показали, что терапия голимумабом достоверно эффективнее плацебо, а эффект комбинированного лечения метотрексатом и голимумабом, достигнутый через 24 нед, сохранялся в течение 1 года. Необходимо отметить, что различий в эффективности голимумаба в зависимости от дозы (50 или 100 мг) не обнаружено. Нежелательные явления чаще встречались у пациентов, получавших голимумаб в дозе 100 мг в сочетании с метотрексатом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОЛИМУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ АРТРИТОМ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ОДИН ИЗ ИНГИБИТОРОВ ФНО α — ИССЛЕДОВАНИЕ GO-AFTER [10]

В исследование включили 461 пациента с активным РА, ранее получавших хотя бы одну дозу ингибитора ФНО α . Пациенты продолжали лечение сопутствующими препаратами в стабильной дозе: метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, преднизолон, нестероидные противовоспалительные средства. Больные были разделены на следующие группы: 1-я — получавшие плацебо; 2-я — голимумаб в дозе 50 мг; 3-я — голимумаб в дозе 100 мг. Голимумаб вводили подкожно каждые 4 нед. На 16-й нед наблюдения пациентам первых двух групп меняли курс терапии, если у них не было зарегистрировано 20% улучшения по числу опухших и болезненных суставов. Пациентам 1-й группы назна-

чали голимумаб в дозе 50 мг, больным 2-й группы дозу голимумаба повышали до 100 мг. Оценку эффективности терапии производили через 24 нед на основании критериев АКР.

25% включенных в исследование пациентов получали ранее 2 ингибитора ФНО α , 9% — 3, большинство — 1. Предшествующая анти-ФНО-терапия была отменена у 58% больных в связи с недостаточной эффективностью, у 53% — из-за непереносимости и недоступности терапии.

На 24-й нед наблюдения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 5% пациентов, получавших плацебо, у 28 и 31%, лечившихся голимумабом в дозе 50 и 100 мг, соответственно ($p < 0,001$). Индекс качества жизни по опроснику HAQ достоверно снизился в группе пациентов, лечившихся голимумабом, по сравнению с плацебо: 13,8 и 0%, соответственно ($p < 0,001$). В табл. 3 приведены данные, полученные в двух группах исследования: плацебо и получавшей голимумаб в дозе 50 мг.

Серьезные нежелательные побочные явления были диагностированы у 7% пациентов, получавших плацебо, и у 4% больных, лечившихся голимумабом. Частота развития тяжелых инфекционных заболеваний была выше в группе плацебо. За время исследования зарегистрировано 3 случая злокачественных образований: 1 — в группе пациентов, получавших голимумаб, и 2 — плацебо.

На 24-й нед у 3% пациентов, лечившихся голимумабом, были обнаружены антитела к нему.

Таким образом, результаты данного исследования продемонстрировали эффективность голимумаба по сравнению с плацебо у пациентов с активным РА, ранее получавших ингибиторы ФНО α , и удовлетворительный профиль безопасности, сопоставимый с таковым для других блокаторов ФНО α .

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГОЛИМУМАБА, ВВОДИМОГО ВНУТРИВЕННО, У ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, НЕСМОТЯ НА ЛЕЧЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТОМ — ИССЛЕДОВАНИЕ GO-FURTHER [11]

В данное исследование было включено 592 пациента с активным РА, получавших метотрексат в дозе 15–25 мг в нед. Голимумаб вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела по схеме 0, 4-я нед и далее каждые 8 нед. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: получавшие препарат или плацебо. На 16-й нед наблюдения пациентам из группы плацебо назначали голимумаб, если у них не было зарегистрировано 10% улучшения по числу опухших и болезненных суставов. Следует отметить, что ранее уже проводилось исследование эффективности голимумаба для внутривенного введения у пациентов с активным РА, однако интервал между введениями составлял 12 нед, и достоверных различий между группами, лечившихся голимумабом и плацебо, получено не было [18].

В исследовании GO-FURTHER оценка эффективности терапии также проводилась по критериям АКР.

Через 24 нед наблюдения 50% улучшение по критериям АКР было зарегистрировано у 13,2 и 34,9% лечившихся плацебо и голимумабом, соответственно ($p < 0,001$). Индекс качества жизни по опроснику HAQ повысился

Таблица 3. Результаты исследования GO-AFTER

| Показатель | | Плацебо ± метотрексат | Голимуаб (50 мг) ± метотрексат |
|------------|-------------------|--|--------------------------------|
| 14-я нед | AKP ₂₀ | 18% | 35%, $p = 0,0006$ |
| | AKP ₅₀ | 6% | 16%, $p = 0,0062$ |
| | AKP ₇₀ | 2% | 10%, $p = 0,0018$ |
| | DAS 28 < 2,6 | 1% | 8%, $p = 0,0009$ |
| | Медиана Δ DAS 28 | -4,2% | -15%, $p < 0,0001$ |
| | Медиана Δ HAQ-DI | 0% | -13,4%, $p = 0,0005$ |
| 24-я нед | AKP ₂₀ | 17% | 34%, $p = 0,0005$ |
| | AKP ₅₀ | 5% | 18%, $p = 0,0003$ |
| | AKP ₇₀ | 3% | 12%, $p = 0,0041$ |
| | DAS 28 < 2,6 | 3% | 10%, $p = 0,0049$ |
| | Медиана Δ DAS 28 | -1,6% | -18,6, $p < 0,0001$ |
| | Медиана Δ HAQ-DI | 0% | -13,3, $p = 0,0003$ |
| | Пациенты с НЯ | 72% | 66% |
| | Пациенты с СНЯ | 10% | 7% |
| Показатель | | Перевод с плацебо на голимуаб (50 мг) с 24-й нед | Голимуаб (50 мг) + метотрексат |
| 52-я нед | AKP ₂₀ | 38,7% | 40,1% |
| | AKP ₅₀ | 21,3% | 18,4% |
| | AKP ₇₀ | 7,3% | 6,8% |
| | DAS 28 < 2,6 | 8,0% | 8,8% |
| 160-я нед | AKP ₂₀ | 62,7% | 66,7% |
| | AKP ₅₀ | 33,3% | 44,4% |
| | AKP ₇₀ | 17,3% | 14,8% |
| | DAS 28 < 2,6 | 22,9% | 27,5% |

Примечание. DAS — индекс активности болезни; НЯ — нежелательные явления; СНЯ — серьезные нежелательные явления; HAQ-DI — опросник для оценки качества жизни; p — уровень достоверности.

более чем на 0,25 балла у 46 и 67% пациентов, лечившихся плацебо и голимуабом, соответственно ($p < 0,001$).

По частоте обнаружения серьезных нежелательных явлений различий между группами установлено не было: 49,2 и 52,9% пациентов, получавших плацебо и голимуаб, соответственно. В ходе исследования 1 больной, получавший плацебо, умер от инсульта во время гипертонического криза. Было зарегистрировано 2 случая злокачественных новообразований: рак легких у больного, лечившегося голимуабом, и аденокарцинома легких у пациента, получавшего плацебо.

Нетяжелые инфузионные реакции наблюдались у 3,5 и 0,5% пациентов, получавших голимуаб и плацебо, соответственно.

Результаты данного исследования демонстрируют эффективность голимуаба для внутривенного введения в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед у пациентов

с активным РА по сравнению с плацебо. Профиль безопасности сопоставим с таковым для других ингибиторов ФНО α.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты исследований демонстрируют достоверную эффективность голимуаба по сравнению с плацебо как при подкожном, так и при внутривенном его введении пациентам с активным РА. Показано, что комбинированная терапия голимуабом в сочетании с метотрексатом более эффективна, чем монотерапия ингибитором ФНО α. Необходимо отметить, что назначение метотрексата также уменьшает продукцию антител к препарату.

Учитывая положительные результаты эффективности и безопасности голимуаба у взрослых пациентов с активным РА, препарат представляет большой интерес в применении у больных ЮИА.

REFERENCES

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Juvenile idiopathic arthritis / In: Cassidy J.T., Petty R.E. (eds). Textbook of pediatric rheumatology, 6th edn. Philadelphia: WB Saunders. 2010.
2. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–778.
3. Annotatsiya k preparatu adalimumab [Package Leaflet to Adalimumab Drug]. Available at: <http://www.rlsnet.ru/>
4. Annotatsiya k preparatu etanercept [Package Leaflet to Etanercept Drug]. Available at: <http://www.rlsnet.ru/>
5. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (9): 3096–3106.
6. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230827>
7. Emery P., Fleischmann R.M., Moreland L.W. et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 2272–2283.
8. Emery P., Fleischmann R., van der Heijde D. et al. Golimumab and radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of GO-BEFORE and GO-FORWARD Studies [abstract 640]. *Arthritis Rheum*. 2009; 60.
9. Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68: 789–796.
10. Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009; 374: 210–221.
11. Weinblatt M.E., Bingham C.O., Mendelsohn A.M. et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann. Rheum. Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201411.
12. URL: http://healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=12513: fda&catid=1: latest-news&Itemid=107
13. URL: http://www.ros-med.info/reestr-ls/info.php?id=25527&action=info#short_info
14. Tracey D., Klareskog L., Sasso E. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther*. 2008; 117 (2): 244–279.
15. Golimumab Product Information. Centocor, Marvelan PA. 2009.
16. Zhou H., Jang H., Fleischmann R.M. et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Pharmacol*. 2007; 47: 383–396.
17. Adalimumab Product Information. Abbott, Abbott Park, IL. 2010.
18. Kremer J., Ritchlin C., Mendelsohn A. et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (4): 917–928.