

Эффективность адалимумаба при болезни Крона в реальной клинической практике

О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, И.Н. РУЧКИНА, Н.А. ФАДЕЕВА, А.А. ЛИШИНСКАЯ,
О.Н. БОЛДЫРЕВА, Е.Ю. ЖУЛИНА, П.Л. ШЕРБАКОВ, Н.В. ОРЛОВА, М.В. КИРОВА, А.И. ПАРФЕНОВ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность адалимумаба (АДА) у пациентов с болезнью Крона (БК), проходивших лечение в отделении воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра, и определить предикторы ответа на терапию.

Материалы и методы. Всех пациентов с БК, которым назначили лечение АДА, наблюдали в течение не менее 6 мес либо до отмены препарата. Эффективность лечения оценивали через 4 нед и 6 мес после начала лечения, а также в конце наблюдения. Оценку полного заживления слизистой оболочки кишки проводили через 3 и 12 мес после начала лечения. Применяли одно- и многофакторный анализы предикторов ответа на лечение.

Результаты. В клинический анализ включены 70 пациентов (57,1% мужчин), период наблюдения в среднем составил 112 нед. У 22 (31,4%) больных исходно установлена свищевая перианальная форма БК. Получали предшествующее лечение инфликсимабом (ИНФ) 12 (17,4%) пациентов, у 7 из них ИНФ отменен по причине вторичной потери ответа, у 5 — вследствие развития нежелательных явлений. Ответили на индукционный курс АДА 68 (97,1%) пациентов. Клиническая ремиссия через 4 нед, 6 мес и в конце наблюдения наступила у 66,7, 80,4 и 67,4% при люминальной форме и у 45,4, 36,5 и 36,4% при перианальной форме БК соответственно. Полное заживление слизистой оболочки кишки через 3, 12 мес и в конце периода наблюдения достигнуто в 23,5, 41,2 и 29,5% случаев соответственно. Среди пациентов, ответивших на индукционный курс, у 6 (8,8%) возникла необходимость в оптимизации дозы АДА до 40 мг/нед. Период от начала лечения до оптимизации дозы в среднем составил 30 нед (диапазон 12—120 нед). Число нежелательных явлений составило 15 (21,4%) случаев, что стало причиной отмены АДА у 3 (4,2%) больных.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют эффективность и безопасность применения АДА в клинической практике.

Ключевые слова: адалимумаб, инфликсимаб, болезнь Крона, люминальная форма, перианальная форма, клиническая ремиссия, полное заживление слизистой оболочки кишки.

Efficacy of adalimumab for Crohn's disease in real clinical practice

O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, I.N. RUCHKINA, N.A. FADEEVA, A.A. LISHCHINSKAYA, O.N. BOLDYREVA,
E. Yu. ZHULINA, P.L. SHCHERBAKOV, N.V. ORLOVA, M.V. KIROVA, A.I. PARFENOV

Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of adalimumab (ADA) in patients with Crohn's disease (CD) treated at the Department of Inflammatory Bowel Diseases, Moscow Clinical Research and Practical Center, and to determine the predictors of a therapy response.

Subjects and methods. All the patients with CD treated with ADA were followed up for at least 6 months or until the drug was discontinued. Therapeutic effectiveness was evaluated at 4 weeks and 6 months after the initiation of treatment and at the end of a follow-up. Complete intestinal mucosal healing was assessed at 3 and 12 months following treatment initiation. Univariate and multivariate analyses were used to determine the predictors of treatment response.

Results. A clinical analysis covered 70 patients (57.1% male); the follow-up period averaged 112 weeks. Perianal fistulas were at baseline established in 22 (31.4%) patients with CD. 12 (17.4%) patients had been previously treated with infliximab (INF), 7 of them discontinued the drug for secondary loss of response and 5 for adverse reactions. 68 (97.1%) patients responded to an induction course of ADA. At 4 weeks, 6 months, and at the end of the follow-up, clinical remission occurred in 66.7, 80.4 and 67.4 % of patients with luminal CD and in 45.4, 36.5, and 36.4% of those with perianal CD, respectively. At 3 and 12 months and at the end of the follow-up, there was complete healing of the intestinal mucosa in 23.5, and 41.2 and 29.5% of cases, respectively. Six (8.8%) patients responding to the induction course needed to be optimized with ADA to 40 mg weekly. The time interval between treatment initiation and dose optimization averaged 30 weeks (range 12-120 months). There were 15 (21.4%) adverse events that were responsible for ADA discontinuation in 3 (4.2%) patients.

Conclusion. The findings demonstrate the efficacy and safety of ADA used in clinical practice.

Keywords: adalimumab, infliximab, Crohn's disease, luminal form, perianal form, clinical remission, complete healing of the intestinal mucosa.

АДА — адалимумаб
АЗА — азатиоприн
БК — болезнь Крона
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
ГКС — глюкокортикостероиды
ИАБК — индекс активности БК
ИАПБК — индекс активности перианальной БК

ИЛ — интерлейкин
 ИНФ — инфликсимаб
 НЯ — нежелательные явления
 ППО — поражения перианальной области

СО — слизистая оболочка
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 СРБ — С-реактивный белок
 α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Генно-инженерная биологическая терапия совершила революцию в лечении наиболее тяжелых хронических заболеваний органов пищеварения — язвенного колита и болезни Крона (БК).

По современным представлениям, БК считается многофакторным заболеванием с генетической предрасположенностью, которая позволяет реализоваться неустановленным повреждающим агентам. На роль последних могут претендовать бактериальные антигены и их токсины, а также аутоантигены. Вторичные эффекторные механизмы, возникающие при симбиозе генетических и внешних факторов, приводят к извращению иммунного ответа организма на антигенную стимуляцию и развитию неспецифического иммунного воспаления в стенке кишечника при нарушении взаимодействий между иммунной системой слизистой оболочки (СО) и кишечной микрофлорой. Участие генетических механизмов в развитии заболевания определяется установленной связью БК с антигенами главного комплекса гистосовместимости (системой HLA), преимущественно с HLA класса II (HLA DR, DQ, DP). В зоне главного комплекса гистосовместимости (HLA класса III) находятся ген, кодирующий синтез α-фактора некроза опухоли (α-ФНО) — одного из ведущих провоспалительных медиаторов, а также гены, кодирующие синтез рецепторов к интерферону-γ. Непосредственная близость указанных генов к иммунорегулирующим генам главного комплекса гистосовместимости указывает на их вполне вероятную роль в патогенезе БК.

Благодаря глубинному изучению и пониманию патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с применением иммунологических, иммуногистохимических и генетических диагностических методов созданы новые классы лекарственных средств — селективные иммунодепрессанты, действующие на мишени, которые участвуют в механизме развития воспалительного процесса [1].

Как указывалось ранее, одним из наиболее важных для патогенеза ВЗК цитокинов является α-ФНО [2].

Этот цитокин формирует системный воспалительный процесс и регулирует рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы. Биологические функции α-ФНО включают индукцию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, увеличение подвижности лейкоцитов и их миграции из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекул клеточной адгезии. Он также способен индуцировать гибель клеток путем апоптоза, запускать каскад воспалительных реакций, ингибировать канцерогенез и репликацию вирусов.

Среди ингибиторов α-ФНО, зарегистрированных в Российской Федерации (РФ) к 2016 г. для лечения больных ВЗК, в арсенале гастроэнтеролога имеются 4 генно-инженерных биологических препарата (ГИБП) — инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), цертолизумаб пэгол и голимумаб. Число публикаций, оценивающих эффективность и безопасность АДА в клинической практике в РФ, весьма ограничено.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности АДА у пациентов с БК в клинической практике и определении предикторов ответа на терапию.

Материалы и методы

Для оценки опыта применения АДА мы включили в ретроспективный анализ пациентов с БК, получавших лечение в Московском клиническом научно-практическом центре не менее 6 мес либо до момента отмены препарата. Сбор соответствующих данных осуществляли с октября 2011 г. по ноябрь 2015 г. Диагноз БК устанавливали на основании результатов клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических исследований. Исключали активный и латентный туберкулез.

Полный ответ на терапию включал исчезновение клинических симптомов заболевания, снижение индекса активности БК (ИАБК) менее 150 баллов и лабораторных показателей воспалительного процесса (скорость оседания эритроцитов — СОЭ, С-реактивный белок — СРБ). Частичный ответ характеризовался существенным уменьшением симптомов и лабораторных показателей воспаления, снижением ИАБК не менее 100 баллов от исходного. Степень тяжести БК оценивали по критериям Российской группы по изучению ВЗК [3].

Перианальная (свищевая) форма БК характеризуется слизистым и гнойным отделяемым из свищевого хода, дискомфортом в зоне свища, уплотнением в области наружного отверстия свищевого хода. При данной форме заболевания критерием полного ответа на терапию являлось закрытие всех свищей, а частичного ответа — закрытие не менее половины свищей. Эффективность лечения больных БК с перианальными проявлениями оценивали также по шкале индекса активности перианальной БК (ИАПБК) с максимальным значением 20 баллов.

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; Москва, Шоссе энтузиастов, 86; тел.: +7(495)304-3014; e-mail: asfold@mail.ru

Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович — д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Каграманова Анна Валерьевна — к.м.н., с.н.с. отд-ния патологии кишечника

Ручкина Ирина Николаевна — д.м.н., в.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Орлова Наталья Владимировна — зав. отд-нием рентгенологии

Лищинская Альбина Александровна — к.м.н., н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Болдырева Оксана Николаевна — к.м.н., м.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Фадеева Нина Александровна — к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Жулина Елена Юрьевна — к.м.н., н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Кирова Марина Владимировна — к.м.н., н.с. отд-ния внутриспросветной эндоскопии

У пациентов, ранее получавших ИНФ, прекращение терапии связывали с тремя причинами.

Первичная — отсутствие ответа после 3 введений индукционного курса ИНФ на 0, 2-й и 6-й неделях.

Вторичная — потеря ответа, наступившая после первоначального положительного эффекта, несмотря на попытки оптимизации дозы путем сокращения интервала инфузий или ее увеличения в 2 раза.

Нежелательные явления (НЯ): аллергическая реакция на инфузию ИНФ.

Статистическая обработка. В качестве количественных показателей оценивали среднее и стандартное отклонение или среднее и диапазон или интерквартильный размах показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения. Качественные показатели оценивали в процентах и с помощью доверительного интервала 95%. Проведены одно- и многофакторный анализы предикторов ответа, при необходимости выполняли логистический регрессионный анализ.

Результаты

В исследование включены 70 пациентов: 40 (57,1%) мужчин и 30 (42,9%) женщин, клинические и демографические показатели которых приведены в табл. 1.

По данным анализа статуса курения, 55 (78,6%) пациентов никогда не курили, 11 (15,7%) являлись активными курильщиками, 4 (15,7%) отказались от курения после установления диагноза БК. При оценке клинической эффективности мы выделили 2 группы больных БК: без поражений перианальной области (ППО) — 48 (68,6%) и с поражениями — 22 (31,4%).

АДА вводили подкожно по зарегистрированной в РФ схеме: 160 мг исходно, 80 мг через 2 нед, через 2 нед по 40 мг каждые 2 нед. Средняя продолжительность наблюдения составила 112 нед (межквартильный диапазон от 28 до 244 нед).

Эффективность. Клиническое улучшение разной степени выраженности наступило у 39 (81,2%) из 48 больных БК без ППО уже через 7–10 дней после первого введения АДА. На 4-й неделе оценили эффективность индукционного курса АДА у 70 пациентов (рис. 1). Положительный клинический ответ, характеризующийся уменьшением частоты стула и выраженности болевого синдрома, улучшением общего самочувствия, нормализацией температуры тела, отмечен у 46 (95,8 %) пациентов без ППО.

У 32 (66,6%) пациентов через 4 нед от начала терапии ИАБК составлял менее 150 баллов, что соответствовало клинической ремиссии БК, у 14 (30,4%) ИАБК снизился более чем на 100 баллов по сравнению с исходным.

Не ответили на терапию АДА 2 (2,9%) пациента. Исходный ИАБК у них составлял 438 и 446 баллов. После второго и третьего введения препарата ИАБК у них снизился на 54 и 108 баллов соответственно, но затем в течение 10–12 дней болезнь стала активизироваться, ИАБК достиг 428 и 456 баллов. Обоим больным продолжали вводить АДА в соответствии с рекомендуемой схемой, однако в связи с увеличением частоты стула, болями в животе, ухудшением общего самочувствия, лихорадки выше 38,5 °С назначены высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) с целью купирования обострения заболевания.

В группе больных с ППО полное закрытие всех свищей отмечалось у 6 (27,3%), частичное — у 10 (45,4%), у 6 (27,3%) свищи не закрылись.

В дальнейшем 68 (97,1%) пациентов, ответивших на терапию, получали поддерживающее лечение АДА 40 мг каждые 2 нед. Через 6 мес при оценке эффективности поддерживающей терапии АДА у 68 пациентов, ответивших на лечение (см. рис. 1), положительный клинический ответ и клиническая ремиссия сохранялись у 46 (100%) пациентов без ППО: число больных БК, достигших ремиссии заболевания, составило 37 (80,4%), положительная клиническая картина сохранялась у 9 (19,6%). В группе с ППО клиническая ремиссия сохранялась у 8 (36,4%),

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики обследованных 70 больных

Показатель	Значение
Пол:	
мужчины	40 (57,1)
женщины	30 (42,9)
Длительность заболевания, годы	7,5±5,2 (1–22)
Средний возраст в момент установления диагноза, годы	24,4±6,9 (16–54)
Средний возраст в момент начала терапии АДА, годы	29,3
Статус курения:	
некурящие	55 (78,6)
активные курильщики	11 (15,7)
курильщики в прошлом	4 (5,7)
Локализация поражения кишечника при БК:	
подвздошная кишка	18 (25,7)
толстая кишка	10 (14,3)
илеоколит	42 (60)
Форма БК:	
люминальная	40 (57,1)
стенозирующая без явлений кишечной непроходимости	16 (22,8)
пенстрирующая	14 (20)
Перианальные поражения:	
наличие перианальных осложнений в анамнезе	27 (38,5)
ППО в стадии обострения	22 (31,4)
Предыдущие хирургические вмешательства:	
резекции	6 (8,6)
перианальные вмешательства	10 (14,3)
комбинированные вмешательства	2 (2,8)
Предыдущее лечение ИНФ	12 (17,4)
Причина отмены ИНФ:	
первичное отсутствие ответа	2 (2,8)
вторичная потеря ответа	4 (5,8)
НЯ	3 (4,4)
Средняя продолжительность лечения ИНФ, нед	38,4 (16–58)
Сопутствующая терапия	
Азатиоприн	48 (68,6)
Месалазин	24 (34,3)
ГКС	4 (5,6)
Средний период наблюдения, нед	112±16 (28–244)

Примечание. Здесь и в табл.: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (межквартильный диапазон) или абсолютное число больных и в %.

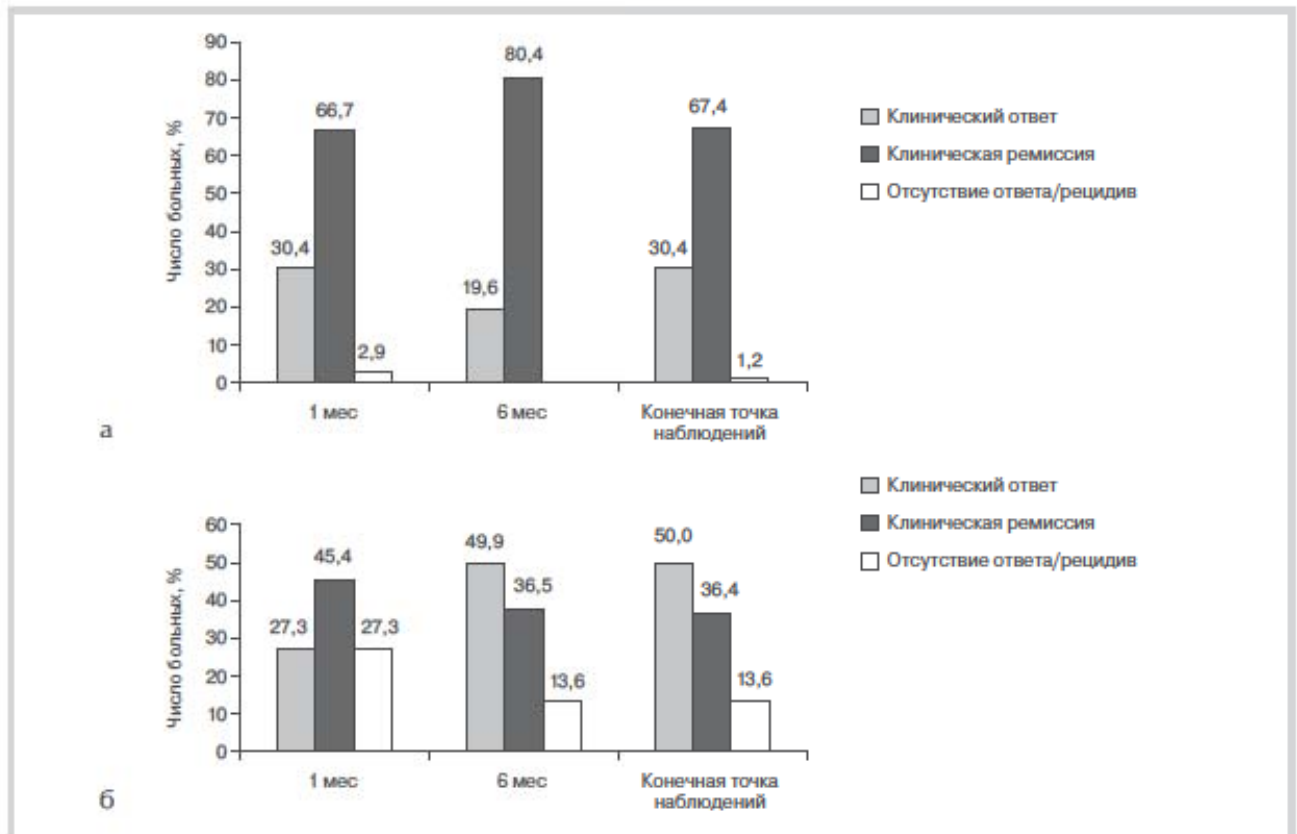


Рис. 1. Эффективность терапии БК без ППО (а) и с ППО (б).

клинический ответ достигнут у 11 (50%) пациентов с БК, у 3 (13,6%) вновь произошло открытие свищей.

На момент окончания исследования по оценке эффективности терапии АДА клиническая ремиссия заболевания (ИАБК менее 150 баллов) сохранялась у 31 (67,4%) больного БК без ППО и у 8 (36,3%) пациентов с ППО.

Клинический ответ на терапию, характеризующийся уменьшением частоты стула, нормализацией температуры тела, уменьшением выраженности болевого синдрома, улучшением общего самочувствия, субнормальными лабораторными показателями, сохранялся у 14 (30,4%) больных БК без ППО и у 11 (50%) больных с ППО. За время наблюдения у 4 (5,8%) пациентов развилась вторичная потеря ответа на АДА, несмотря на оптимизацию терапии в виде увеличения частоты введения в дозе 40 мг каждую неделю, с развитием обострения заболевания. Это обусловило необходимость смены препарата. Больных перевели на терапию другим анти-ФНО-препаратом (цертолизумаба пэгол). У 6 (8,8%) пациентов обеих групп доза препарата оптимизирована — сокращен интервал введения до ежедневного. Интервал до повышения дозы находился в пределах от 12 до 120 нед и в среднем составил 30 нед.

Одним из критериев эффективности терапии ГИБП является заживление СО кишки. При контрольной колоноскопии через 12 нед полное заживление СО кишки констатировано у 16 (23,5%) пациентов. Через год на фоне поддерживающей терапии АДА полное заживление СО сохранялось у 28 (41,2%) больных БК. На момент окончания исследования заживление СО сохранялось у 18 (29,5%) из 61 больного БК, находящихся в ремиссии (рис. 2).

Полностью отменить ГКС удалось у 55 (80,1%) из 68 пациентов, получивших препарат в течение 3 мес, не позднее 16-й недели от начала терапии, при этом нарастания активности БК не отмечено.

Пациенты, принимавшие азатиоприн (АЗА) до начала антицитокиновой терапии, продолжили прием и на

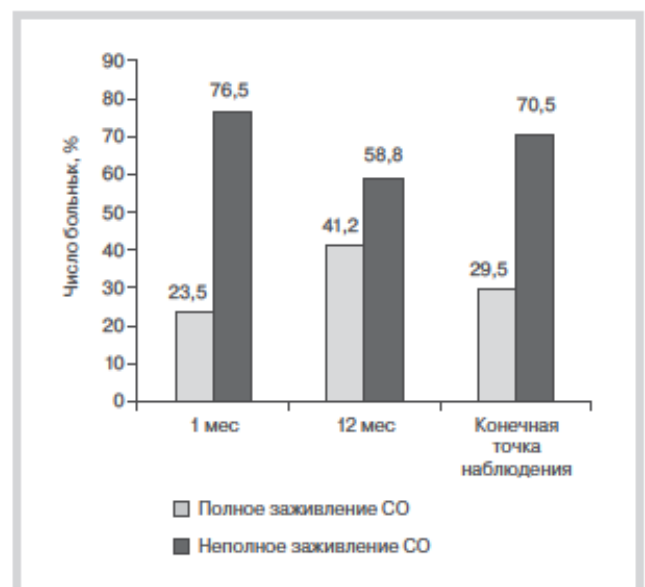


Рис. 2. Заживление СО кишки при БК.

фоне АДА в прежней дозе. У 24 (35,3%) больных, не получавших АЗА ранее, препарат назначали одновременно с АДА.

Нами также проведен сравнительный анализ ответа на терапию АДА пациентов, ранее не получавших и получавших ИНФ. У ранее не получавших ИНФ ответ на терапию через 1, 6 мес и в конце периода наблюдения получен в 84,6, 76,9 и 69,8% случаев соответственно. В группе пациентов, ранее получавших ИНФ, ответ получен у 88,8, 77,7 и 66,6% соответственно ($p=0,9$). Следует отметить, что среди больных без ППО мы не обнаружили различий по эффективности между теми, кто получал АДА как препарат первого ряда биологической терапии, и теми, кто ранее получал ИНФ ($p=0,57$).

С целью выявления предикторов ответа на терапию мы провели одно- и многофакторный анализ различных переменных нашего исследования. Установлена связь между курением и рецидивом БК, при котором требуется усиление терапии АДА ($p=0,0005$). При исходной гипоальбуминемии отмечена тенденция к снижению эффективности АДА и потребностью ее интенсификации ($p=0,001$). Ответ на терапию, характеризующийся снижением уровня СРБ <5 мг/л через 2 нед после назначения АДА, служит достоверным признаком хорошего и стойкого ответа на терапию АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед ($p=0,007$).

Мы не отметили достоверной связи между потерей ответа, при котором требуется усиление терапии АДА, и полом ($p=0,95$), возрастом ($p=0,9$), индексом активности БК ($p=0,98$), длительностью заболевания ($p=0,97$), распространенностью поражения ($p=0,51-0,93$) и предшествующей терапии ($p=0,08-0,63$) (табл. 2).

Таким образом, содержание альбумина в сыворотке крови <35 г/л в начале терапии АДА и сохраняющийся

уровень СРБ >5 мг/л через 2 нед после начала терапии АДА, а также курение явились достоверными предикторами увеличения дозы препарата ($p=0,001$, $p=0,007$ и $p=0,0005$ соответственно).

Безопасность. Из 70 пациентов, включенных в наше исследование, у 15 (22%) выявлены НЯ, большинство из которых были незначительными. У 4 (5,8%) больных появились папулезно-пустулезные кожные высыпания, разрешившиеся спонтанно, у 4 (5,8%) — инфекции верхних отделов дыхательных путей в виде ларингита, трахеита и тонзиллита, у 2 (2,9%) — рецидивирующая крапивница в месте введения препарата. Выраженными НЯ были пневмония, развившаяся у 2 (2,9%) и сепсис у 1 (1,4%) пациента с развитием бактериального эндокардита, что обусловило необходимость хирургического вмешательства — протезирования митрального клапана (табл. 3). Все больные получали многокомпонентную противовоспалительную терапию — антицитокинную и иммуносупрессорами, а больная с развившимся сепсисом также продолжала получать преднизолон по схеме в режиме снижения дозы.

Только у 3 (4,4%) из 68 больных (аллергическая реакция по типу рецидивирующей крапивницы у 2, сепсис с развитием бактериального эндокардита у 1) потребовалась отмена АДА, в других случаях лечение больных препаратом возобновлено при положительной динамике на фоне антибактериальной терапии или при разрешении инфекционно-воспалительного процесса.

Обсуждение

Применение ИНФ — первого из анти-ФНО-препаратов — существенно повысило терапевтические возможности достижения и поддержания ремиссии у пациентов с воспалительным фенотипом БК и с ППО. Тем не менее у

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов, находящихся в клинической ремиссии на фоне терапии АДА по схеме, которым потребовалась оптимизация дозы

Характеристика	Клиническая ремиссия на фоне терапии АДА 40 мг 2 нед ($n=62$)	Рецидив/вторичная потеря ответа, обусловившие необходимость оптимизации дозы ($n=6$)	ОР	95% ДИ	p
Пол м/ж	36 (58,6)/26(41,4)	3(50)/3(50)			0,95
Возраст, годы	26,4±8,9 (16–54)	24,6±4,4 (19–30)			0,9
Длительность заболевания, годы	7,4±4,6 (1–22)	5,8±2,4 (2–8)			0,97
ИАБК, баллы	302,8±92,8	296,6±87,6			0,98
Курение	6 (9,7)	5 (83,3)	0,14	0,06–0,32	0,0005
Распространенность поражения:					
терминальный илеит	17 (27,4)	1 (16,6)	1,65	0,26–10,3	0,93
колит	9 (14,5)	1 (16,6)	0,87	0,13–5,76	0,63
илеоколит	36 (58,1)	4 (66,7)	0,87	0,48–1,59	0,51
Предшествующая терапия:					
препараты 5-АСК	38 (61,3)	6 (100)	0,61	0,5–0,75	0,08
ГКС	60 (96,7)	6 (100)	0,97	0,92–1,1	0,41
АЗА/меркаптоурин	42 (67,7)	4 (66,7)	1,02	0,56–1,84	0,63
Гемоглобин сыворотки >100 г/л в начале терапии АДА	40 (64,5)	2 (33,2)	1,94	0,61–6,1	0,29
Содержание альбумина в сыворотке крови >35 г/л в начале терапии АДА	44 (70,9)	0	—	—	0,001
Уровень СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии АДА	47 (75,8)	1 (16,6)	4,55	0,76–27,37	0,007

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3. Характеристика НЯ

НЯ	Число больных (%)
Сыпь	4 (5,7)
Боль после инъекции	2 (2,9)
Инфекции верхних отделов дыхательных путей	4 (5,7)
Пневмония	2 (2,9)
Рецидивирующая крапивница	2 (2,9)
Сепсис, бактериальный эндокардит	1 (1,4)

отдельных пациентов, получающих терапию ИНФ, наблюдаются инфузионные реакции и потеря ответа на терапию. Частично эти явления можно объяснить появлением антител к ИНФ или активацией еще не изученных иммунологических механизмов [4].

АДА является моноклональным антителом против α -ФНО, по своей структуре идентичным иммуноглобулину G₁ человека. В настоящее время большая часть информации из клинических исследований, метаанализов и неконтролируемых исследований демонстрирует эффективность АДА в индуцировании и поддержании клинического ответа и ремиссии заболевания [2, 5–19].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CLASSIC-I, продолжавшемся 4 нед, показана высокая эффективность препарата в индуцировании ремиссии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших ранее анти-ФНО-терапию. К 4-й неделе ремиссия достигнута у 36% в группе, получающих 160/80 мг АДА на 0-й и 2-й неделе, по сравнению с 12% в группе плацебо. Проводилось сравнение трех доз индукционного курса (160/80, 80/40, 40/20 мг на 0-й и 2-й неделях). В двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях CLASSIC-II и SHARM изучалась эффективность АДА для поддержания клинической ремиссии БК. В исследовании включали пациентов, ответивших на индукционный курс препаратом к 4-й неделе. Период наблюдения в рамках этих исследований составил 56 нед [5, 6]. Показано, что АДА эффективен в поддержании ремиссии заболевания в течение года лечения (79–83% против 44%; $p < 0,05$) в исследовании CLASSIC-II и 36–41% против 12% ($p < 0,001$) в исследовании SHARM поддерживали клиническую ремиссию БК в группе лечения АДА и плацебо соответственно. Статистически значимого различия по эффективности между двумя режимами введения не отмечено (40 мг препарата еженедельно в сравнении с введением 40 мг АДА каждые 2 нед) [7].

Следует упомянуть важные результаты анализов в специально выделенных подгруппах из исследования SHARM, результаты которых позволяют принимать решения в клинической практике. Так, показано, что среди пациентов, которые не ответили к 4-й неделе после индукционной дозы, 60% достигают клинического ответа к 12-й неделе лечения АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед [8].

Таким образом, окончательное суждение об эффективности или неэффективности препарата следует делать на 12-й неделе лечения. Протокол исследования SHARM позволял пациентов с рецидивом или без ответа на лечение после 12-й недели терапии переводить на открытое лечение АДА 40 мг/2 нед либо при сохранении активности

на дозу 40 мг/нед. Следует отметить, что 40,8% пациентов, которых по причине отсутствия клинического ответа через 12 нед от начала протокола всего лишь перевели на открытое лечение 40 мг/2 нед, так и не потребовалась оптимизация до 40 мг/нед [9]. Данный анализ свидетельствует, что в клинической практике следует рассчитывать на значительно большую эффективность АДА по сравнению с частотой достижения клинической ремиссии и ответа, показанных в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [10].

По данным того же исследования SHARM, клинический ответ отмечался у 76% пациентов после оптимизации дозы АДА. Таким образом, в клинической практике сокращение интервала введения АДА до 40 мг/нед после 12 нед лечения в стандартной дозе может быть эффективной тактикой в случае рецидива БК или отсутствия клинического ответа.

Кроме того, важно было показать эффективность АДА у пациентов, ранее получавших ИНФ. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показана эффективность АДА у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БК, предшествующее лечение ИНФ которых оказалось неудачным (потеря эффективности и/или непереносимость). К 4-й неделе в группе лечения АДА 160/80 мг 21% пациентов достигали клинической ремиссии против 7% в группе плацебо ($p < 0,001$) [11]. Позже два неконтролируемых исследования подтвердили эти результаты [12, 13]. Имеющиеся на настоящий момент данные клинических исследований свидетельствуют, что эффективность АДА у «бионаивных» пациентов превышает таковую у пациентов, у которых лечение другим анти-ФНО-препаратом оказалось неудачным [14]. Тем не менее в нашей когорте пациентов мы не отметили различий в эффективности АДА у «бионаивных» пациентов по сравнению с теми, кто ранее получал ИНФ.

Лечение пациентов БК с перианальными свищами является наиболее трудным. В ряде исследований получены данные о полном закрытии дренирующих свищей у 33% против 13% пациентов, получавших лечение АДА 40 мг/2 нед и плацебо соответственно ($p < 0,05$) [6]. В последующих публикациях, в которых оценивалась эффективность АДА при свищевой БК в рамках проспективных исследований [15] и ретроспективного анализа реальной клинической практики [16], также подтверждается эффективность препарата.

Наши результаты показали, что АДА эффективен в индуцировании и поддержании ремиссии как при воспалительном фенотипе, так и при перианальной (свищевой) форме БК. Мы обнаружили достижение полного ответа на лечение в 69,6, 78,3 и 69,6% случаев на 1-м, 6-м месяце и в конце периода наблюдения соответственно. Эти результаты сопоставимы с данными других опубликованных ретроспективных оценок эффективности препарата [16]. Доля пациентов, достигших клинической ремиссии на соответствующих временных промежутках оценки, значительно превышает таковую в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Это связано с жесткостью методов обработки данных в клинических исследованиях. Как указано ранее, зачастую всего лишь перевод пациента с «ослепленного» лечения на открытое приводит к улучшению оценок ИАБК, субъ-

ективная составляющая в котором занимает значительное место, однако метод обработки данных подразумевает, что такой пациент не может считаться ответившим на лечение.

При периаанальной (свищевой) БК в нашем анализе эффективность АДА оказалась также выше, чем в рамках клинического исследования: частота полного ответа составила 41,6, 50 и 33,3% на 1-м, 6-м месяце и в конце наблюдения соответственно.

У 4 из 34 пациентов принято решение о повышении дозы из-за потери ответа на препарат. В таких случаях среднее время повышения дозы составило 30 нед (диапазон 12–120 нед). При многофакторном анализе единственным параметром, показывающим существенную связь с плохим ответом на терапию АДА, была необходимость повышения дозы. Это кажется разумным, так как данные пациенты являются самой рефрактерной группой. И наконец, мы не выявили статистически значимого различия по эффективности между теми, кто получал АДА как терапию первого ряда, и теми, кто ранее получал ИНФ. Однако нами отмечено, что при свищевой форме БК пациенты, которые получали АДА как препарат первого ряда, отвечали лучше в конце периода наблюдения. Возможно, эти данные связаны с малочисленностью указанной подгруппы пациентов.

У 21,4% пациентов отмечены НЯ. Хотя большинство этих НЯ тяжелыми не были, тем не менее у 2 (2,9%) описана пневмония и у 1 (1,4%) сепсис с развитием бактериального эндокардита, при котором потребовалось хирургическое вмешательство — биопротезирование митрального клапана.

Частота НЯ в нашем исследовании намного ниже, чем в других неконтролируемых исследованиях (54%). Эти различия также можно объяснить гетерогенностью изучаемой популяции и ретроспективным характером нашего исследования. В любом случае эти результаты подтверждают безопасность применения АДА в клинической практике и в то же время подчеркивают необходимость внимательного наблюдения за пациентами из-за возможности развития выраженных НЯ.

В заключение следует отметить некоторые недостатки нашего исследования. Во-первых, сбор данных проводился ретроспективно, поэтому сложно оценить более подробно и гомогенно эту популяцию. Во-вторых, наши результаты нельзя напрямую сравнить с данными других клинических и неконтролируемых исследований, так как основные цели и показатели ответа на терапию различались. Наконец, эти результаты отражают опыт, накопленный при лечении пациентов с БК, которые получали лечение АДА в одном клиническом центре. Поэтому в попытке экстраполировать эти результаты на другие популяции необходимо соблюдать осторожность.

В итоге наши результаты демонстрируют как эффективность, так и безопасность применения АДА в клинической практике. Целью дальнейших исследований должно быть определение предикторов ответа на лечение, что позволит выбрать для каждого пациента наиболее подходящий индивидуальный метод лечения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:523-644.
2. Sartor RB, Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells. *Mucosal Immunology.* 2005;30:681-701.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. 2013. 22 стр. ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация», ООО «Ассоциация колопроктологов России» и Общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России.
4. Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs.* 2004;64:1766-1767.
5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323-333.
6. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232-1239.
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52-65.
8. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, Thakkar RB, Robinson AM. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1236-1247. doi: 10.1111/apt.12499. Epub 2013 Sep 22. PMID: 24134498
9. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, Chao J, Mulani P. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):141-151. doi: 10.1002/ibd.21328
10. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ, Loftus EV Jr, Lomax KG, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani P. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1493-1499. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.069
11. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-838.
12. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost re-

- response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:675-680.
13. Lypcz Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Fuentes Ferrer M, Diaz-Rubio M. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:676-681.
 14. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:675-680.
 15. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, Ponsioen CI, van Dullemen HM, Russel M, van Bodegraven AA, van der Woude CJ. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut.* 2014;63(2):292-299. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304488
 16. Castaño-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, García-Albert AM, Bujanda L, Martín-Arranz MD, Carpio D, Muñoz F, Manceñido N, García-Planella E, Piqueras M, Calvet X, Cabriada JL, Botella B, Bermejo F, Gisbert JP. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in Crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(1):34-40. doi: 10.1097/MCG.000000000000169

Поступила 27.10.2016