

УДК: 615.375

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. В. Лысенко¹, А. Ю. Картвелишвили²

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

Представлена клиническая фармакология биологических препаратов в рамках классификационной системы АТС. Приведена классификация, особенности фармакодинамики препаратов. Описан алгоритм использования биологических агентов в терапевтической практике: ревматология, гастроэнтерология, неврология. Детально рассмотрены абсолютные и относительные противопоказания и побочные эффекты биологических препаратов, а также меры контроля при их длительном применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, биологические препараты (агенты)

ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. В. Лисенко¹, Г. Ю. Картвелішвілі²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків, Україна

Представлена клінічна фармакологія біологічних препаратів у рамках класифікаційної системи АТС. Приведена класифікація, особливості фармакодинаміки препаратів. Описаний алгоритм використання біологічних агентів у терапевтичній практиці: ревматологія, гастроентерологія, неврологія. Більш детально розглянуті абсолютні та відносні протипоказання й побічні ефекти біологічних препаратів, а також заходи контролю при їх тривалому застосуванні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, біологічні препарати (агенти)

BIOLOGICAL AGENTS IN MEDICAL THERAPY

N. V. Lysenko¹, A. Y. Kartvelishvili²

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

² STPI «Ukrzaliznytsya Central Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

Presented clinical pharmacology of biological products under the ATC classification system. The classification, characteristics of pharmacodynamics of drugs. An algorithm for the use of biological agents in therapeutic practice: rheumatology, gastroenterology, neurology. Examined in detail the absolute and relative contraindications and side effects of biological agents, as well as control measures in their long-term use.

KEY WORDS: clinical pharmacology, biological agents

Историческая справка

Быстрое развитие генноинженерных технологий в последнее десятилетие позволило создать новый тип лекарственных препаратов — биологические агенты, представляющие собой моноклональные антитела с ронаправленными точками приложения, в том числе к провоспалительным цитокинам (ФНО-а, IL-1, IL-6 и др.) [1, 2].

На сегодняшний день данные применения биологических агентов в практическом здра-

воохранении и результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что препараты не излечивают заболевание, а прерывают его прогрессирование, уменьшают лекарственную нагрузку и повышают качество жизни пациентов. Однако после их отмены через тот или иной промежуток времени возможно обострение заболевания [1, 3].

Биологические агенты, как правило, следует назначать при активном воспалительном процессе после того, как не было получено желаемого результата от назначения

последовательно различных, не менее двух эффективных «базисных» препаратов. Тяжесть заболевания, влияние болезни на качество жизни, выраженность клинических проявлений заболевания у разных пациентов отличаются. При назначении пациенту биологических агентов следует учитывать все эти факторы, а также токсические эффекты ранее назначаемых «базисных» препаратов [3].

Биологические агенты могут быть включены в комплекс проводимой терапии или, при наличии показаний, могут быть назначены вместо ранее получаемого «базисного» препарата в виде монотерапии [3, 4].

Полученные на сегодняшний день данные клинических исследований показали, что эти препараты высокоэффективны и могут назначаться сразу после постановки диагноза без первоначального использования традиционных «базисных» препаратов [3–5].

В качестве основной («базисной») терапии биологические агенты используются в ревматологии, неврологии, гастроэнтерологии. Не смотря на хорошие отдаленные результаты лечения препаратами (до 10 лет), широкое их использование ограничено риском возникновения побочных эффектов и высокой стоимостью, что особенно актуально для стран третьего мира и не имеющих страховой медицины.

Перед применением биологических агентов пациентам необходимо пройти тщательное клиническое обследование для исключения скрытого туберкулеза, носительства антигена вирусных гепатитов В и С, других воспалительных и сопутствующих заболеваний, так как при назначении терапии биологическими агентами возможно их обострение. При выявлении хронических воспалительных заболеваний проводится их лечение и после этого назначается терапия биологическими агентами [3, 4, 6].

Классификация биологических агентов

АТС классификация

- L Антинеопластические и иммуномодулирующие агенты
 - L01 Антинеопластические агенты
 - L01X Другие антинеопластические агенты
 - L01XC Моноклональные антитела
 - L01XC02 Ритуксимаб
 - L04 Иммуносупрессанты
 - L04A Иммуносупрессанты
 - L04AA Селективные иммуносупрессанты

- L04AA15 Алефацепт
- L04AA23 Натализумаб
- L04AA24 Абатацепт
- L04AA26 Белimumаб
- L04AB Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α)
 - L04AB01 Этанерцепт
 - L04AB02 Инфликсимаб
 - L04AB04 Адалimumаб
 - L04AB05 Цертолизумаб пегол
 - L04AB06 Голимумаб
- L04AC Ингибиторы интерлейкинов
 - L04AC03 Анакирна
 - L04AC07 Тоцилизумаб
- M05B Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей
- M05BX Другие препараты, влияющие на структуру кости и минерализации
 - M05BX04 Деносумаб

Моноклональные антитела

Фармакодинамика

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G₁ [7–9].

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген локализуется на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках и здоровых клетках других тканей [10–12].

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Ритуксимаб изначально синтезировался и применялся для лечения лимфом. Однако, в настоящее время доказал свою эффективность и используется для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), поскольку истощает В-клетки, которые являются клетками воспаления и участвуют в производстве аномальных антител. Ритуксимаб применяют в терапии РА у пациентов, для которых лечение ингибиторами ФНО- α оказалось неэффективным. Кроме того, ритуксимаб может назначаться пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО- α ,

особенно при наличии в анамнезе лимфо-пролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите. У пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО- α , назначение ритуксимаба в большей степени подавляет активность воспаления суставов, чем замена одного ингибитора ФНО- α на другой [8, 9].

В последние годы очень быстро накапливается клинический опыт применения ритуксимаба для лечения других аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ), болезнь Шегрена, системные васкулиты, идиопатические воспалительные миопатии, тяжелый анти-фосфолипидный синдром и др. В большинстве случаев ритуксимаб дает хороший клинический эффект у пациентов с очень тяжелым течением вышеперечисленных заболеваний, которые были резистентны к стандартной глюкокортикостероидной и цитотоксической терапии, внутривенному введению иммуноглобулина и экстракорпоральным методам лечения [12–14].

Особенности применения

Внутривенные инфузии ритуксимаба должны проводиться только в условиях стационара под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт подобного лечения. Необходимо иметь в наличии весь комплекс для проведения реанимационных мероприятий. В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени введения препарата. Следует строго соблюдать режимы инфузии, недопустимо струйное или болюсное введение ритуксимаба.

Алгоритм лечения

Ритуксимаб вводят подкожно, две дозы в две недели, приблизительно каждые шесть месяцев.

Побочные действия

Большинство серьезных побочных реакций, вызванных ритуксимабом, включает: инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, реакции со стороны слизистых оболочек и кожи, реакции гиперчувствительности, сердечные аритмии, стенокардию, почечную недостаточность. Наиболее часто встречаются инфузионные реакции и лимфопения.

Перед началом терапии необходимо тщательное обследование на носительство вирусного гепатита В (возможна реактивация вируса) [7, 14, 15].

Селективные иммуносупрессанты

Фармакодинамика

Алефацепт представляет собой белок, который связывается с антигеном CD2, принимающим участие в активировании Т-лимфоцитов.

Абатацепт блокирует активацию Т-лимфоцитов (является модулятором ко-стимуляции взаимодействия CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках с CD28 на Т-лимфоцитах).

Натализумаб — селективный ингибитор адгезивных молекул. Вследствие нарушения молекулярных связей препятствует миграции мононуклеарных лейкоцитов через эндотелий в очаги воспаления паренхимы центральной нервной системы (ЦНС). Следовательно, прекращается миграция аутореактивных Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Дополнительный механизм действия натализумаба может быть обусловлен его способностью подавлять воспалительные реакции в тканях вследствие угнетения взаимодействия α_4 -экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы. За счет подобного механизма действия натализумаб способен подавлять очаговые воспалительные реакции и ингибировать дальнейшее поступление иммунных клеток к воспаленным тканям.

Белимумаб — является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG₁, которое специфически связывается с растворимым BLYS человека и подавляет его биологическую активность. BLYS (также известен как BAFF и TNFSF13) относится к лигандам семейства ФНО- α , который подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. У пациентов с СКВ наблюдается избыточная экспрессия BLYS. Как доказано в исследованиях, существует сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ (по индексу активности СКВ SELENA-SLEDAI) и уровнем BLYS в плазме крови.

Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, а за счет связывания с ВLуS подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т. ч. аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Алефацепт используется для лечения взрослых пациентов с хроническим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени, которым рекомендована системная терапия.

Абатацепт применяют для лечения РА у взрослых пациентов, для которых лечение ингибиторами ФНО- α оказалось неэффективным. Также рекомендован для альтернативной болезнь-модифицирующей терапии детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Натализумаб разрешен к применению для лечения рассеянного склероза, а также умеренной и тяжелой болезни Крона. Перспективное использование — лечение РА, резистентного к другим биологическим препаратам.

Белимумаб разрешен к применению у взрослых пациентов европейской расы с активной СКВ и наличием аутоантител, как дополнительная терапия при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Препарат не показал достаточной эффективности у пациентов с РА во II фазе клинических испытаний.

В настоящее время проводятся клинические испытания по оценке эффективности белимумаб у пациентов с болезнью Шегрена.

Особенности применения

До начала терапии селективными иммуносупрессантами необходимо провести тщательные скрининг пациента на наличие латентной туберкулезной инфекции и вирусных гепатитов (возможна реактивация у носителей).

Рекомендовано избегать сочетанного применения селективных иммуносупрессантов с анакинрой и анти-ФНО- α , не применять живые вакцины во время и через 3 мес. после лечения.

Алефацепт — необходимо контролировать количество CD4+ Т лимфоцитов за неделю до начала первой инъекции и в течение всего курса лечения. При уровне менее

250 клеток/ μ L, сохраняющемся в течение месяца, препарат отменяют.

Алгоритм лечения

Алефацепт вводят внутримышечно однократно в неделю. Рекомендуют курс — 12 инъекций. Повторный курс может быть проведен после подтверждения нормального уровня CD4+ Т лимфоцитов и не менее 12-недельного перерыва.

Абатацепт вводят внутривенно инфузионно, ежемесячно.

Натализумаб вводят внутривенно инфузионно с интервалом в 4 нед.

Белимумаб вводят внутривенно инфузионно в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели. Препарат следует вводить неопределенно долго.

Побочные действия

При лечении препаратами данной группы встречаются следующие побочные реакции: инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности, тяжелые инфекции, туберкулез, гематологические нарушения, почечная и печеночная недостаточность, возможны респираторные осложнения у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Также данные препараты могут увеличивать потенциальный риск развития злокачественных опухолей (риск развития лимфомы с высоким уровнем активности) [6, 16–20].

Ингибиторы ФНО- α

Фармакодинамика

Этанерсепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб — «биологические препараты», которые перехватывают сигнальный белок — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) в суставах. Ингибиторы ФНО- α активирует воспаление суставов при различных аутоиммунных артритах, в первую очередь — ревматоидном артрите. Использование этих препаратов позволяет быстро и эффективно нивелировать симптомы артрита [4, 6, 21].

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Ингибиторы ФНО- α используют для лечения РА, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, а также ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) (этанер-

цепт, адалимумаб), болезни Крона и неспецифического язвенного колита (НЯК) (ремикейд, адалимумаб) [4, 6, 21].

В настоящее время ингибиторы ФНО- α применяются в тех случаях, когда другие базисные препараты оказались неэффективными. Данные препараты часто используют в комбинации с метотрексатом и другими противоревматическими средствами [22–24].

Следует избегать назначения биологических агентов пациентам, имеющим высокий риск развития остановки сердца, и с заболеваниями, обусловленными демиелинизацией нервных волокон (рассеянный склероз) [22–25].

Особенности применения

Накопившиеся за время использования ингибиторов ФНО- α данные выявили следующую проблему — увеличение частоты развития и тяжести течения инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др., в том числе с летальным исходом), включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза и вирусных гепатитов (возможна реактивация у носителей гепатита В). В связи с чем, согласно рекомендациям, используемым во всем мире и, в том числе, нашей стране, перед началом лечения необходимо проводить обследование пациента с целью выявления активного и латентного туберкулеза (наличие контакта с больными туберкулезом, рентгенография органов грудной клетки, туберкулиновая проба). При активном туберкулезе препараты не назначают, при латентном туберкулезе — предварительно проводят превентивное противотуберкулезное лечение. Если признаки туберкулезной инфекции проявились в период лечения препаратами, то препарат не отменяют (за исключением решения самого пациента) и проводят противотуберкулезную терапию на фоне приема ингибитора ФНО- α [13, 26–28].

Алгоритм лечения

Этанерцепт вводят подкожно несколько раз в неделю.

Инфликсимаб вводят внутривенно инфузионно один раз в 4–8 недель.

Адалимумаб вводят подкожно 1 раз в две недели или еженедельно.

Голимумаб вводят подкожно или внутривенно инфузионно ежемесячно.

Цертолизумаб вводят подкожно каждые 2–4 недели.

Побочные действия

1. Во время лечения ингибиторами ФНО- α пациентов-носителей вируса гепатита В возможна реактивация вируса. Решение вопроса о начале терапии принимается после обследования на наличие вируса и с учетом возможного риска для пациента.

2. В редких случаях возможно появление/обострение демиелинизирующих заболеваний.

3. Нельзя исключить риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований.

4. В период лечения может наблюдаться панцитопения. При появлении стойкой лихорадки, гематом, кровоточивости необходимо решение вопроса о дальнейшем приеме препаратов.

5. Во время приема ингибиторов ФНО- α возможно развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) или ее усугубление.

Необходимость контроля: *адалимумаб* — кровотечения, местные реакции в месте введения, лимфома, глубокие микозы, инфекции нижних дыхательных путей; *цертолизумаб* — кровотечения, инфекции, местные реакции в месте введения, синдром Стивена-Джонсона, глубокие микозы; *этанерцепт* — аутоиммунный гепатит, гипогликемия при диабете, глубокие микозы, местные реакции в месте введения препарата; *голимумаб* — кровотечения, инфекции, местные реакции в месте введения, глубокие микозы; *инфликсимаб* — анемия, кровотечения, гипер- или гипотензия, повышение риска развития рака у пациентов с ХОЗЛ, инфузионные реакции, инфекции [29–32].

Ингибиторы интерлейкинов

Фармакодинамика

Анакинра — представляет собой искусственно синтезированный белок-антагонист рецепторов провоспалительного цитокина интерлейкин-1.

Тоцилизумаб — препарат, являющийся рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору интерлейкина-6, блокирующий оба сигнальных пути интерлейкина-6-зависимой клеточной активации.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Анакинра используется для лечения и купирования симптоматики среднетяжелых и тяжелых форм РА у больных с неэффективностью лечения метотрексатом или другими препаратами базисной группы, включая ингибиторы ФНО- α . Препарат может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. В некоторых европейских странах запрещено использовать анакинру без метотрексата.

Имеются данные об использовании анакинры для лечения подагры. Препарат показал хорошую эффективность у тех пациентов, страдающих острой и подострой формами подагры, которые не переносили стандартных противовоспалительных средств или при неэффективности последних. Клиническая эффективность достигала 78 %. В других случаях подагры у пациентов, когда нельзя было использовать кортикостероиды, или при их малой эффективности, лечение анакинрой практически всегда было эффективным, как в отношении купирования острого подагрического приступа, так и в отношении профилактики обострений заболевания.

Описано использование анакинры при периодической болезни, а также у пациентов с диабетом 2 типа. Блокируя эффекты интерлейкина-1, анакинра уменьшает уровни антагонистов рецепторов к ИЛ-1 в панкреатических островках, тем самым защищая бета-клетки от глюкозо-индуцированного апоптоза [33–35].

Тоцилизумаб был недавно одобрен для лечения взрослых пациентов с умеренным и активным РА, у которых наблюдался недостаточный ответ на лечение ингибиторы ФНО- α , как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. А также для лечения системного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

Ингибиторы интерлейкинов не рекомендуют применять в сочетании с ингибиторами ФНО- α , а также вводить живые вакцины во время лечения.

До терапии необходимо определять у пациентов уровень тромбоцитов и нейтрофилов (не применять препарат при уровне тромбоцитов $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$ и нейтрофилов $< 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$), во время терапии — уровень печеночных ферментов (не применять препарат, если уровень АЛТ и АсАТ повышен более чем в 1,5 раза от нормы).

Алгоритм лечения

Анакинра вводится подкожно ежедневно. Рекомендуются соблюдать время ежедневного введения препарата.

Тоцилизумаб вводят внутривенно, ежемесячно.

Побочные действия

Чаще всего встречаются инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, артериальная гипертензия, боли в животе, тошнота, гематологические нарушения, слабо- или умеренно выраженные гиперемия, кровоподтеки, опухание и болезненность в области инъекции (анакинра) [33].

Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей

Фармакодинамика

Деносумаб — представляет собой моноклональное антитело человека (IgG2), мишенью для которого является RANKL, с которым препарат связывается с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая активацию его рецептора RANK на поверхности прекурсоров, остеокластов и остеобластов. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK угнетает образование остеокластов, ухудшает их функционирование и жизнеспособность, таким образом, уменьшая резорбцию как трубчатых, так и губчатых костей и способствуя повышению минеральной плотности кости [36–39].

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Деносумаб используется для лечения остеопороза у женщин в постменопаузальный период с повышенным риском возникновения переломов (позвонок, переломов непозвоночной локализации и переломов бедра).

В постменопаузальном периоде остеопороз представляет для женщин наибольшую опасность, т. к. гормональная перестройка организма приводит к понижению уровня

эстрогенов в крови. Дефицит этих стероидных гормонов повышает секрецию лиганда RANK, стимулирующего, в свою очередь, активность остеокластов — клеток, разрушающих костную ткань. В результате этого снижается минеральная плотность костей. Уникальное действие деносумаба заключается в имитации естественного механизма защиты кости: связываясь с лигандом RANK, препарат снижает образование и активность остеокластов.

При длительной терапии наблюдалось значимое снижение риска переломов во всех отделах скелета. На фоне терапии отмечено повышение минеральной плотности как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани [40–45].

Также препарат используется для лечения потери костной массы у мужчин с повышенным риском возникновения переломов позвонков (метастатическое поражение скелета), которые получают гормонотерапию в связи с раком предстательной железы.

Алгоритм лечения

Деносумаб вводится в виде подкожной инъекции (в область бедра, живота или наружной поверхности плеча) 1 раз каждые 6 мес.

На фоне терапии деносумабом пациенты в дополнение должны получать препараты кальция и витамина D3.

Побочные действия

Наиболее частыми осложнениями терапии были инфекции верхних дыхательных путей, артралгия, боли в спине, воспалительный процесс подкожно-жировой клетчатки (целлюлит).

В настоящее время преимущества терапии биологическими агентами в ревматологии хорошо оценены и подтверждены многочисленными клиническими исследованиями, однако, до настоящего времени не опреде-

лен порядок и оптимальные сроки перехода на эти препараты с традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [6, 46]. В обновленных рекомендациях по терапии биологическими агентами не предлагаются решения относительно перехода или добавления альтернативных БПВП у пациентов, ранее получавших терапию БПВП [47]. Единственным исключением является рекомендация перейти на биологический агент только после неэффективности небиологической терапии. Однако не уточнено, сколько должно быть таких неудач, чтобы начать терапию биологическими препаратами. В связи с этим только сведения, полученные в будущем, позволят ответить на вопросы стратегии лечения ревматологических заболеваний, а именно, как долго врач может ждать перед принятием решения о неэффективности терапии и необходимости перехода на биологические агенты, и является ли время принятия решения одинаковым по длительности независимо от применяемого лечения?

В 1999 г. D. Furst и соавт. [47] обосновали необходимость разработки консенсуса по биологическим средствам (тогда только блокаторам ФНО- α) тем, что при хороших терапевтических результатах в отношении нового класса препаратов отмечалась очень высокая стоимость лечения и недостаточная изученность его отдаленных последствий.

Начиная с 2000 г. европейские консенсусы по биологической терапии содержат рекомендации по обследованию пациентов перед назначением препаратов, обсуждение противопоказаний и рисков терапии, указания на необходимые инструменты для мониторинга состояния больного на фоне лечения. Основным положением консенсусов EULAR является наличие специального раздела, посвященного основным направлениям дальнейших исследований, снабженного списком вопросов, требующих первоочередного решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д. Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО / Д. Е. Каратеев // Современ. ревматол. — 2009. — № 3. — С. 33—38.
2. Каратеев Д. Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита / Д. Е. Каратеев // Современ. ревматол. — 2010. — № 2. — С. 37—42.
3. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — [2-е изд., доп.]. — М.: Практическая медицина, 2009. — 245 с.
4. Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатична

- артропатія): Метод. рекомендації / [Коваленко В. М., Шуба Н. М., Борткевич О. П. та ін.]. — Київ, 2008. — 40 с.
5. Коваленко В. М. Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич, Ю. В. Білявська // *Здоров'я України*. — 2010. — № 1 (березень). — С. 74—77.
 6. Bergman M., Furfaro N. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes / M. Bergman, N. Furfaro // *2010 PCE Updates in Rheumatology*. — 2010. — № 3 (2). — P. 1—12.
 7. Лучихина Е. Л. Ритуксимаб в современной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Лучихина // *Соврем. ревматол.* — 2008. — № 2. — С. 74—79.
 8. Cohen S. B. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks / S. B. Cohen, P. Emery, M. W. Greenwald [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54. — P. 2793—2806.
 9. Emery P. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial / P. Emery, R. Fleischmann, A. Fillipowicz-Sosnowska [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54 (5). — P. 1390—1400.
 10. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов / Е. Л. Насонов // *Терапевт. арх.* — 2007. — № 5. — С. 5—8.
 11. Насонов Е. Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней / Е. Л. Насонов // *Науч.-практич. ревматол.* — 2008. — № 2 (прил. 1). — С. 3—10.
 12. Keystone E. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. An Open-Label Extension Analysis / E. Keystone, R. Fleischmann, P. Emery // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56 (12). — P. 3896—3908.
 13. Kremer J. M. Repeat treatment with rituximab in active RA patients: long-term efficacy in patients with one versus two or more prior TNF inhibitors / J. M. Kremer, H. P. Tony, M. C. Genovese [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — № 66 (Suppl.). — P. 432.
 14. Mease P. J. B Cell-Targeted Therapy in Autoimmune Disease: Rationale, Mechanisms, and Clinical Application / P. J. Mease // *J. Rheumatol.* — 2008. — № 35. — P. 1245—1255.
 15. Tak P. P. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab (RTX) and methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) who are naïve to MTX: a randomised active comparator placebo-controlled trial [abstract] / P. P. Tak, W. Rigby, A. Rubbert [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — № 68 (Suppl. 3). — P. 75.
 16. Genovese M. C. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition / M. C. Genovese, J. C. Becker, M. Schiff [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 1114—1123.
 17. Genovese M. C. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy / M. C. Genovese, M. Schiff, M. Luggen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — № 67. — P. 547—554.
 18. Westhovens R. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE Trial [abstract] / R. Westhovens, M. Robles, S. Nayiager [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — № 60 (Suppl. 10). — P. 638.
 19. Westhovens R. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors / R. Westhovens, M. Robles, A. C. Ximenes [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — № 68. — P. 1870—1877.
 20. Deighton C. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance / C. Deighton, R. O'Mahony, J. Tosh [et al.] // *BMJ.* — 2009. — № 338. — b702.
 21. Blom M., Kievit W., Fransen J. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis / M. Blom, W. Kievit, J. Fransen [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2009. — № 36. — P. 2171—2177.
 22. Emery P. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial / P. Emery, F. C. Breedveld, S. Hall [et al.] // *Lancet.* — 2008. — № 372. — P. 375—382.
 23. Hetland M. L. All Departments of Rheumatology in Denmark. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the

- nationwide Danish DANBIO registry / M. L. Hetland, I. J. Christensen, U. Tarp [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2010. — № 62. — P. 22—32.
24. Hyrich K. L. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study / K. L. Hyrich, M. Lunt, K. D. Watson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56. — P. 13—20.
 25. Karlsson J. A. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register / J. A. Karlsson, L. E. Kristensen, M. C. Kapetanovic [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — № 47. — P. 507—513.
 26. Østergaard M. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIOdatabase / M. Østergaard, J. Unkerskov, L. Linde [et al.] // *Scand J. Rheumatol.* — 2007. — № 36. — P. 151—154.
 27. Pincus T. Why are only 50 % of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some setting? Need for longterm observations in standart care to complement clinical trials / T. Pincus, Y. Yazici, R. van Vollenhoven // *J. Rheumatol.* — 2006. — № 33. — P. 2372—2375.
 28. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review / A. Rubbert-Roth, A. Finckh // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — № 11 (Suppl. 1). — S1.
 29. Saag K. G. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis / K. G. Saag, G. G. Teng, N. M. Patkar [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — № 59. — P. 762—784.
 30. Scrivo R. Switching between TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature / R. Scrivo, F. Conti, F. R. Spinelli [et al.] // *Reumatismo.* — 2009. — № 61. — P. 107—117.
 31. Smolen J. S. GO-AFTER study investigators Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis 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 / J. S. Smolen, J. Kay, M. K. Doyle [et al.] // *Lancet.* — 2009. — № 374. — P. 210—221.
 32. Soubrier M. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial / M. Soubrier, X. Puechal, J. Sibia [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — № 48. — P. 1429—1434.
 33. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней — ингибирование интерлейкина-6 / Е. Л. Насонов // *Клин. фармакол. тер.* — 2008. — № 1. — С. 60—67.
 34. Emery P. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial / P. Emery, E. Keystone, H. P. Tony [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — № 67. — P. 1516—1523.
 35. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6, from bench to bedside / N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Nat. Clin. Prac. Rheumatol.* — 2006. — № 11. — P. 619—626.
 36. Bone H. G. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women / H. G. Bone, M. A. Bolognese, C. K. Yuen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — № 93 (6). — P. 2149—2157.
 37. Brown J. P. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomised, blinded, Phase 3 trial / J. P. Brown, R. L. Prince, Deal Chad [et al.] // *J. Bone Mineral Res.* — 2009. — № 24. — P. 153—161.
 38. Cummings S. R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S. R. Cummings, J. San Martin, M. R. McClung [et al.] // *N Engl J Med.* — 2009. — № 361. — P. 756—765.
 39. Delmas P. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases / P. Delmas // *J. Clin Densitometry: assessment of skeletal health.* — 2008. — Vol. 11 (2). — P. 325—338.
 40. Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis — focus on denosumab / P. Geusens // *Clinical Interventions in ageing.* — 2009. — № 4. — P. 241—250.
 41. Lewiecki E. M. Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis / E. M. Lewiecki // *Women's Health.* — 2009. — № 5 (1). — P. 15—22.
 42. Lewiecki E. M. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD / E. M. Lewiecki, P. D. Miller, M. R. McClung [et al.] // *J. Bone Miner Res.* — 2007. — № 22. — P. 1832—1841.

43. Miller P. D. Effect of Denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy; a randomized blinded phase 2 clinical trial / P. D. Miller, M. A. Bolognese, E M. Lewiecki [et al.] // *Bone*. — 2008. — № 3. — P. 222—229.
44. Miller P. D. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD / P. D. Miller, M. R. McClung [et al.] // *J. Bone Miner Res.* — 2007. — № 2. — P. 1832—1841.
45. McClung M. R. Denosumab in Postmenopausal women with low bone mineral density / M. R. McClung, E. M. Lewiecki, B. C. Staneley // *N Engl J Med.* — 2006. — № 354. — P. 821—831.
46. Van Vollenhoven R. F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009 / R. F. van Vollenhoven // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — № 5. — P. 531—541.
47. Furst D. E. Building towards a consensus for the use of tumour necrosis factor blocking agents / D. E. Furst, F. C. Breedveld, J. R. Kalden [et al.] // *Ann Rheum Dis Dec.* — 1999. — № 58. — P. 725—726.