

Эффективность и безопасность терапии инфликсимабом у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике

**В.Т. Комаров, О.В. Девина, А.Ю. Никишина,
М.Н. Носанова, Н.С. Хичина, С.С. Фадеева**

ГБУЗ “Пензенская областная клиническая больница имени Бурденко”,
ФГБОУ ВПО “Пензенский государственный университет”

Цель. Оценка результатов лечения инфликсимабом (ИНФ) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

Материал и методы. Обобщен опыт применения ИНФ у 23 пациентов с достоверным диагнозом РА. Основным показанием к лечению ИНФ в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/нед было отсутствие ответа на предшествующую базисную терапию. Эффективность ИНФ оценивали на основании динамики индекса DAS28, числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС), СОЭ, уровней С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ).

Результаты. Лечение ИНФ привело к достоверному снижению среднего индекса DAS28, ЧБС и ЧПС, а также лабораторных показателей активности РА. Через 48 недель срока ремиссия РА ($DAS28 < 2,6$) была достигнута у 2 (9,1%) из 22 больных, продолжавших лечение, а низкая степень активности — у 6 (27,3%). У большинства пациентов после второй инфузии препараты были купированы системные внесуставные проявления РА, в том числе экссудативный плеврит, ревматоидный васкулит и полинейропатия. У пациентов с ранним и поздним РА динамика индекса DAS28 была в целом сопоставимой, однако более выраженное снижение показателя было отмечено при раннем РА. У одной пациентки после первой инфузии ИНФ развился венозный тромбоз голени, в связи с чем препарат был отменен. У остальных пациентов переносимость ИНФ была хорошей.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об эффективности ИНФ в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/нед у больных со средне-тяжелым и тяжелым течением РА в реальной клинической практике.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, инфликсимаб, ревматоидный фактор, С-реактивный белок.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 35-38.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов в виде эрозивного артрита. Распространенность и заболеваемость

РА в России в 2012-2013 гг. имели тенденцию к росту, особенно в Приволжском федеральном округе [1,2]. Однако в Пензенской области в 2013-2014 гг. было отмечено снижение распространенности РА со 194,1 до 148,9 на 100000 населения. Современная концепция лечения РА (Тreat to Target — “лечение до достижения цели”) предполагает раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов, достижение ремиссии или низкой активности РА и постоянную базисную терапию. Лечение РА представляет сложную задачу. У части пациентов наблюдаются тяжелое течение заболевания и неуклонное его прогрессирование, поэтому они нуждаются в комбинированной терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3,4], которые оказывают селективное ингибирующее действие на отдельные противовоспалительные цитокины [5,6]. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях доказано, что применение ГИБП позволяет снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта и длительной ремиссии [7-10]. Анализ применения ГИБП в России, выполненный в НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, показал, что в реальной клинической практике ГИБП получали лишь 2,8% больных РА. Среди них чаще всего использовали инфликсимаб (ИНФ) и ритуксимаб, что отражает возможность назначения этих препаратов по программе льготного обеспечения инвалидов из федерального бюджета [1,11]. В течение последних 2 лет в Пензенской областной клинической больнице им. Н.Н. Бурденко пациенты получают ГИБП в специализированном кабинете в рамках оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи [12].

Изучение ИНФ в России началось в 2001 г. Он был первым ГИБП, зарегистрированным в нашей стране для лечения больных РА. Эффективность ИНФ, который представляет собой моноклональное химерное антитело к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α), при РА и других ревматических заболеваниях в настоящее время хорошо изучена [13,14]. ФНО- α — это один из наиболее важных цитокинов, играющих роль в патогенезе РА и

Адрес: 443026 Пенза, ул Лермонтова, 28

других воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Показано, что помимо непосредственной блокады ФНО- α , ИНФ способен снижать содержание интерлейкина-6 у больных РА [15]. В современных рекомендациях указано, что ГИБП при РА назначают при неадекватном ответе на базисную противовоспалительную терапию по крайней мере двумя препаратами (одним из которых должен быть метотрексат) в течение 6 месяцев. Недостаточным ответом считают отсутствие улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) по крайней мере на 50% или сохранение умеренной активности РА, оцениваемой по DAS28 (3,2-5,1), появление более двух новых эрозий в течение 12 месяцев даже при снижении активности заболевания до низкой, нарастание титров ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированным пептидам [16,17]. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях показана высокая эффективность ИНФ у больных с длительным течением РА [18-23].

Целью исследования была оценка результатов лечения ИНФ больных с РА, получавших препарат в реальной клинической практике.

Материал и методы

Нами обобщен опыт применения ИНФ у 23 пациентов с достоверным диагнозом РА. Среди больных преобладали женщины среднего возраста с большой продолжительностью болезни и высокой активностью воспалительного процесса (табл. 1). РФ определялся у 16 больных, а АЦПП – у 12. Средний титр последнего составил 56,7 ед. Ранний РА (от 6 мес до 6 лет) диагностировали у 8 пациентов, развернутый – у 5, поздний (более 5 лет) – у 10. У 15 и 8 пациентов выявили II и III рентгенологическую стадию заболевания, соответственно. У 11 пациентов с РА имелись системные проявления, в том числе плеврит (3), ревматоидный васкулит (5), полинейропатия (3).

Основным показанием для назначения ГИБП была недостаточная эффективностью предшествующей базисной терапии. До начала терапии ИНФ пациенты получали традиционные базисные препараты, прежде всего метотрексат, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (табл. 1). Всем пациен-

ТАБЛИЦА 1. Клинические и демографические показатели пациентов с РА (n=23)

Показатели	Значения
Женщины, n (%)	17 (73,9)
Средний возраст, лет	45,8 \pm 5,7
РФ, n (%)	17 (73,9)
АЦПП, n (%)	12 (52,2)
ЧПС (18)	8,8 \pm 1,4
ЧБС (28)	18,5 \pm 3,7
СОЭ мм/ч	44,2 \pm 8,5
DAS28, ед	6,1 \pm 1,4
Давность РА, лет	5,2 \pm 4,2
Лечение, n (%)	
НПВП	23 (100)
Глюкокортикостероиды	16 (69,6)
Метотрексат	16 (69,6)
Лефлюномид	3 (13,0)
Сульфасалазин	2 (8,7)
Аминохинолиновые	2 (8,7)

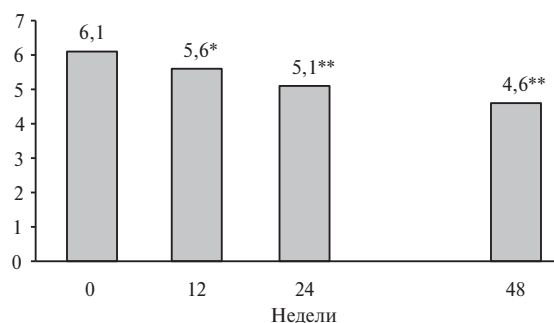


Рис. 1. Динамика среднего DAS28 при лечении ИНФ.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

там ИНФ вводили по классической схеме в дозе 3 мг/кг в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед в течение 96 недель. Перед началом лечения проводили общий анализ крови, рентгенографию органов грудной клетки, кистей и стоп, пробу Манту, определяли маркеры вирусов гепатита В и С, РФ, АЦПП и С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови. Для оценки эффективности терапии определяли динамику индекса DAS28, числа болезненных суставов (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), СОЭ, СРБ и РФ через 12, 24 и 48 недель.

При обработке результатов исследования использовали программу Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении. Для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. За статистическую достоверность различий принимали значение $p < 0,05$. При ненормальном распределении значения представляли в виде медианы – Me (Q25%; Q75%), а для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона.

Результаты

У одной пациентки ИНФ был отменен после первой инфузии, поэтому результаты лечения анализировали у 22 пациентов. Достоверное снижение среднего индекса DAS28 было отмечено, начиная с 12-й недели лечения ($p < 0,05$) (рис. 1), а через 48 недель он снизился в среднем с 6,1 до 4,6 ($p < 0,01$). К этому сроку ремиссия РА ($DAS28 < 2,6$) была достигнута у 2 (9,1%) из 22 больных, продолжавших лечение, низкая степень активности (средние значения DAS28 – 3,0, ЧБС – 2, ЧПС – 0, СОЭ – 12 мм/ч, ВАШ по оценке пациента – 40 мм) – у 6 (27,3,0%), средняя степень активности (средние значения DAS28 – 4,4, ЧБС – 4, ЧПС – 1, СОЭ – 27 мм/ч, ВАШ по оценке пациента – 50 мм) – у 14 (63,6%). У 2 (9,1%) больных сохранялась высокая активность РА ($DAS28 > 5,1$, ЧБС – 6, ЧПС – 2, СОЭ – 35 мм/ч, ВАШ по оценке пациента – 60 мм). Лечение ИНФ привело к достоверному уменьшению ЧБС и ЧПС ($p < 0,05$; рис. 2), а также утренней скованности. Интенсивность боли при ходьбе, которую оценивали сами пациенты и врачи по визуальной аналоговой шкале, через 24 недели снизилась с 63 до 43 мм и с 55 до 32 мм, соответственно. У большинства пациентов после второй инфузии препараты были купированы системные внесуставные проявления РА, в том числе

экссудативный плеврит (у всех 3), ревматоидный васкулит (у 4 из 5) и полинейропатия (у 2 из 3). Максимальный клинический эффект был достигнут после шестой инфузии.

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии ИНФ приведена на рис. 3. В результате 48-недельного лечения СОЭ уменьшилась с 44,2 до 26,4 мм/ч ($p < 0,05$), уровень СРБ – с 42,5 до 21,6 мг/л ($p < 0,05$), РФ – со 120 до 103 ед/л ($p < 0,05$).

Мы сопоставили эффективность ИНФ у 8 пациентов с ранним РА (длительность болезни от 6 мес до 2 лет) и 10 больных поздним РА (от 5 до 8 лет). У подавляющего большинства больных имелась высокая активность заболевания, причем у пациентов с ранним РА средний индекс DAS28 был недостоверно выше, чем у больных поздним РА (рис. 4). Динамика индекса DAS28 была сопоставимой в двух группах. В среднем он достоверно снизился через 12 недель и продолжал прогрессивно снижаться на фоне терапии. Через 48 недель у пациентов с ранним РА индекс DAS28 снизился в большей степени, чем у больных поздним РА (на 36,9% и 24,1%, соответственно).

У одной пациентки после первой инфузии ИНФ развился венозный тромбоз голени, в связи с чем препарат был отменен. У остальных пациентов переносимость ИНФ была хорошей. Только у 2 больных отмечалась

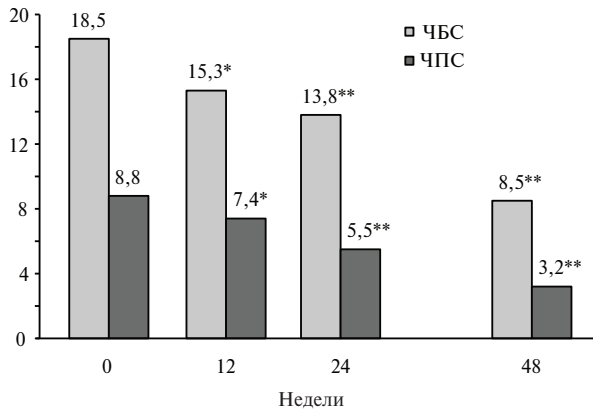


Рис. 2. Динамика средних ЧБС и ЧПС при лечении ИНФ. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

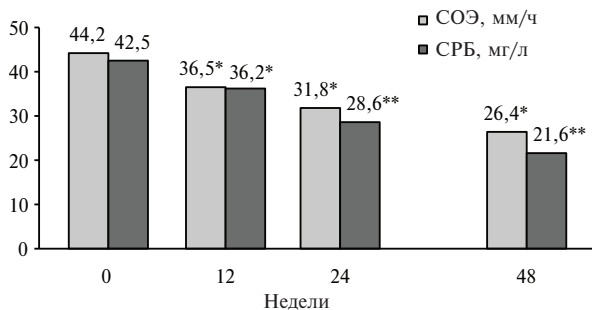


Рис. 3. Динамика средних СОЭ и СРБ при лечении ИНФ. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

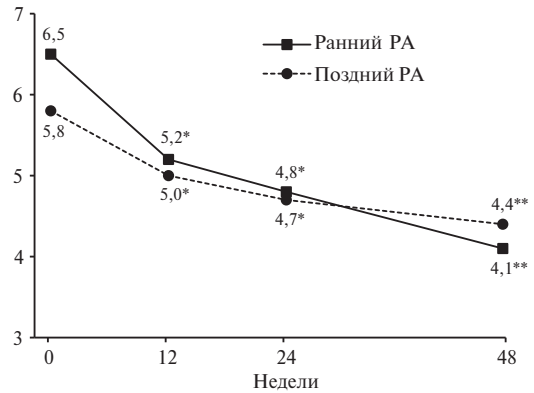


Рис. 4. Динамика DAS28 на фоне лечения ИНФ в зависимости от длительности РА. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными

умеренная тахикардия. Инфекционных осложнений и случаев туберкулеза не зарегистрировали.

Обсуждение

Терапия стандартными базисными противовоспалительными препаратами, в частности метотрексатом в дозе 15-20 мг/нед и выше, не позволяет достичь низкой активности или ремиссии почти у 50% больных РА [20,21]. В нашем исследовании, проводившемся в обычной клинической практике, 48-недельная терапия ИНФ в стандартной дозе 3 мг/кг в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/нед у больных РА, не ответивших на стандартную терапию, привела к достоверному снижению среднего индекса DAS28 на 24,6%. Ремиссия или низкая активность РА были достигнуты примерно у трети больных, в то время как более чем у половины больных сохранялась средняя степень активности РА, а в отдельных случаях – и высокая активность заболевания. Недостаточная эффективность ИНФ ассоциировалась с большей длительностью заболевания, серонегативностью, более высокой рентгенологической стадией и лечением глюкокортикостероидами, в то время как достижение низкой степени активности РА при лечении ИНФ ассоциировалось с серопозитивностью, более молодым возрастом, меньшей длительностью заболевания, лечением метотрексатом, наличием системных проявлений.

ЧБС и ЧПС медленно снижались при лечении ИНФ. Значительного снижения обоих показателей (более чем в 2,5 раза) удалось достичь через 48 недель терапии. Снижение лабораторных показателей активности РА также было отмечено уже через 12 недель, однако в последующем они уменьшались очень медленно, особенно СОЭ.

Заключение

Таким образом, опыт применения ИНФ в комбинации с метотрексатом в дозе 15 мг/нед свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии у больных со средне-тяжелым и тяжелым течением РА,

не ответивших на стандартные базисные противовоспалительные препараты. У пациентов с ранним РА лечение ИНФ приводило к несколько более выраженному снижению активности заболевания, чем у больных с поздним РА. Переносимость препарата была хорошей.

1. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. РМЖ 2006;8(14):573-7.
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. Научно-практическая ревматология 2015;53(2):120-4.
3. Насонов Е.Л. фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Терапевтический архив 2007;79(5):1-9.
4. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л., Ильина А.Е. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: моноклональные антитела. Научно-практическая ревматология 2012;3:75-82.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая медицина; 2007, 303.
6. Haque UJ, Bathom JM. The role of biological in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19(1):179-89.
7. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основанной на доказательствах. Терапевтический архив 2007;79(12):76-83.
8. Чичасова Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд): возможности в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология 2011;1:67-75.
9. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The Ambition study. Ann Rheum Dis 2010;69(1):86-8.
10. Taylor PC, Feldman M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2009;5(10):578-82.
11. Марусенко И.М. Терапия ревматоидного артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в Республике Карелия. Современная ревматология 2013;4:97-100.
12. Приказ МЗ СР РФ N315п от 4 мая 2019г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями" (Приложение 8).
13. Brandt J, Haibeil H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody Infliximab. Arthr Rheum 2000;43:1346-52.
14. Provenzano G, Termini A, le Moli C, et al. Efficacy of infliximab in psoriatic arthritis resistant to treatment with disease modifying antirheumatic drugs: an open pilot study. Ann Rheum Dis 2003;62:680-1.
15. Charles P, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines in rheumatoid arthritis following anti-TNF-(alpha) therapy inhibitors, and acute-phase proteins. J Immunol 1999;163:1521-8.
16. Agrawal S, Misra R, Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. Clin Rheumatol 2007;26:201-4.
17. Ates A, Kinikli G, Turgay M, et.al. Effects of rheumatoid factor isotypes on disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis: a comparative study. Clin Rheumatol 2007;26:538-45.
18. Амирджанова В.Н., Кайгородцева Е.Ю., Горячев Д.В. и др. Российский регистр инфликсимаба. Влияние терапии на функциональное состояние больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2010;6:23-30.
19. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С. и др. Инфликсимаб в российской клинической практике. Современная ревматология 2013;3:37-43.
20. Elliott M, Maini R, Feldman M, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1994;341:1105-10.
21. Kavanaugh A, Cush J, St.Clair E, et al. Anti-TNF monoclonal antibody treatment of rheumatoid arthritis with active disease on methotrexate: results of open label, related dose administration following a single dose, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 1996;39 (suppl.):S244.
22. Балабанова Р.М. Инфликсимаб: на все ли вопросы получены ответы за 10 лет? Современная ревматология 2010;1:61-5.
23. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа при ревматоидном артрите. РМЖ 2008; 24(334):1602-10.

Real-life efficacy and safety of infliximab in patients with rheumatoid arthritis

V.T. Komarov, O.V. Devina, A.Yu. Nikishina, M.N. Nosanova, N.S. Khichina, S.S. Fadeeva

Aim. To evaluate the efficacy and safety of infliximab (INF) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real-life practice.

Material and methods. We retrospectively studied the results of treatment with INF and methotrexate 25 mg weekly in 23 patients with definite RA who did not respond to previous therapy with DMARDs. The efficacy of INF was evaluated using DAS28, swollen and tender joints counts, ESR, C-reactive protein and rheumatoid factor levels.

Results. Treatment with INF resulted in a significant decrease of DAS28, swollen and tender joints counts and laboratory markers of inflammation. At 48 weeks, remission and low disease activity were achieved respectively in 2 (9.1%) and 6 (27.3%) of 22 patients who continued treatment with INF. The changes of DAS28 were comparable in patients with early and long-standing RA. However, patients with early RA have achieved a more significant decrease in DAS28. One patient discontinued treatment after the first infusion due to deep vein thrombosis. In the other patients, INF was well-tolerated.

Conclusion. The results of the study suggest that INF in combination with methotrexate is effective and safe in patients with moderately severe to severe RA in real-life practice.

Key words. Rheumatoid arthritis, infliximab, rheumatoid factor, C-reactive protein.

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (1), 35-38.