

# ИНФЛИКСИМАБ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Г.В.Лукина, Я.А.Сигидин, Е.С.Позднякова, Е.Л.Лучихина, Д.Е.Каратеев, Е.Л.Насонов  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

## Резюме

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость инфликсимаба у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В открытое клиническое испытание были включены 75 больных РА с высокой активностью болезни по DAS28 у 80% и неэффективностью предшествующей терапии. В качестве критериев оценки терапевтического эффекта инфликсимаба использовались критерии АКР и динамика показателя активности болезни DAS28.

**Результаты.** У большинства пациентов назначение инфликсимаба привело к заметному клиническому улучшению. Уже через неделю после первой инфузии 20%-ное улучшение по критериям АКР было достигнуто у 74% больных. После 2-й инфузии наблюдалось достоверное улучшение всех основных критериев лечебного эффекта, а после 3-й инфузии средние величины СОЭ и СРБ нормализовались. Снижение уровня РФ произошло через 6 недель. Среднее количество болезненных и воспаленных суставов заметно снизилось, но признаки артритов у части больных сохранялись. Среди 21 пациента, закончившего годичный курс лечения, клиническая ремиссия развилась у 4 (19%), и у 4 пациентов лечебный эффект не был достигнут. У 7 больных зарегистрированы серьезные побочные эффекты, потребовавшие отмены инфликсимаба, в том числе гнойный артрит, флегмона кисти и бронхит.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высоком лечебном потенциале инфликсимаба и перспективности его применения при РА.

**Ключевые слова:** *ревматоидный артрит, антицитокиновая терапия, инфликсимаб*

Нейтрализация основных провоспалительных цитокинов в терапевтических целях является крупнейшим достижением в лечении ревматоидного артрита (РА) за последнее десятилетие. Среди соответствующих современных методов широко используется блокирование фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) с помощью препарата Инфликсимаб (Ремикейд), который представляет собой химерные моноклональные антитела к этому цитокину.

Высокая эффективность инфликсимаба была подтверждена многочисленными исследованиями [1-4], и в настоящее время он широко вошел в практику лечения РА. Этот препарат обладает несомненными базисными свойствами, поскольку не только вызывает существенное клиническое улучшение, но и достоверно тормозит ревматоидную суставную деструкцию. К 2007 г. инфликсимаб получили более 1 млн больных из разных стран.

В результате назначения инфликсимаба достоверное улучшение достигается у 2/3 больных РА,

в том числе у резистентных к предшествующей активной терапии. В специальных заявлениях о консенсусе по средствам, нейтрализующим ФНО- $\alpha$  [3,4], указывается, что при адекватном режиме дозирования ФНО- $\alpha$ -блокирующие средства должны привести к значительному документированному улучшению в течение 8-12 недель (т.е. практически после первых 3 инфузий). Если такое улучшение достигнуто, то лечение продолжается; при отсутствии улучшения назначение данных средств прекращается. Если лечебный эффект отмечен, но оказывается недостаточным, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы либо об уменьшении интервалов между введениями препарата.

Частота ремиссий при использовании антагонистов ФНО- $\alpha$  составляет 15-20% [5], что существенно выше, чем до применения антицитокинов (около 5%).

Достоинством инфликсимаба может считаться длительное сохранение эффекта при продолжающемся лечении [5] и даже после отмены препарата [6].

Особое внимание привлекают возможности раннего назначения ремикейда с перспективой добить-

ся ремиссии РА до развития необратимых последствий заболевания.

В 2004 г. были проанализированы результаты двухлетнего назначения инфликсимаба и метотрексата (МТ) в сопоставлении с монотерапией МТ среди больных ранним РА (длительность заболевания не более 3 лет), включенных в двойное слепое исследование ATTRACT. Оказалось, что эрозирование эпифизов и сужение суставных щелей при сочетании инфликсимаба и МТ у этих больных по сравнению с пациентами, получавшими только МТ, существенно тормозилось. Эти данные обосновывают раннее назначение ФНО- $\alpha$ -блокирующих препаратов у больных РА, поскольку оно может предотвратить деструкцию суставов и тем самым надолго сохранить их функцию [7].

В плацебо-контролируемом исследовании M.Quinn и соавт. обнаружили, что у больных с ранним РА и наличием плохих прогностических признаков костные эрозии после 12 месяцев лечения обнаруживались реже при назначении инфликсимаба в сочетании с МТ по сравнению с монотерапией МТ. Затем инфликсимаб был отменен, и обе группы продолжали получать только МТ. Тем не менее к концу второго года наблюдения результаты также были лучше в группе, ранее получавшей инфликсимаб. Таким образом, в данном наблюдении положительное влияние инфликсимаба сохранялось в течение года после его отмены [6]. A.Van der Bijl и соавт. в процессе двухлетнего наблюдения нашли, что у 52% больных с ранним РА после достижения значительного клинического улучшения в результате назначения инфликсимаба и МТ удалось отменить инфликсимаб (в среднем через год после начала терапии) без последующего развития обострения [8].

Тщательная оценка различных подходов к терапии раннего (до 2 лет) РА была проведена J.De Vries-Vouwsta и соавт. [9]. Эти исследователи сравнили 4 схемы терапии пациентов, не получавших ранее активного базисного лечения:

- 1). последовательное назначение базисных средств, начиная с МТ, и замена их в случаях недостаточного эффекта или плохой переносимости;
- 2). последовательное добавление базисных препаратов к первично назначенному МТ;
- 3). одновременное назначение МТ, сульфасалазина и преднизолона;
- 4). комбинированное назначение МТ и инфликсимаба.

Последняя схема оказала наилучший клинический эффект и, кроме того, около половины пациентов этой группы смогли отменить инфликсимаб и сохранить низкий уровень активности болезни при продолжении лечения только МТ.

Целесообразность применения антагонистов ФНО- $\alpha$  при раннем РА, когда можно рассчитывать на наиболее благоприятный исход заболевания,

подтверждена также в ряде других работ [10-12].

Наибольшим материалом в этом отношении располагает крупное международное двойное слепое исследование ASPIRE, в которое включено 1004 больных с длительностью РА до 3 лет. Лечение продолжалось в течение года. Среди больных, получавших инфликсимаб и МТ, частота ремиссий была приблизительно в полтора раза выше, чем у лечившихся только МТ [13]. Очень существенно, что при включении в терапию инфликсимаба суставная деструкция по методу Ван дер Хейде-Шарпа регистрировалась лишь у 5,6% пациентов, а в контрольной группе (только МТ) — у 19% [14].

В связи с изложенным мы считали целесообразным провести собственный анализ терапевтического эффекта инфликсимаба у больных с РА в реальной клинической практике.

### **Материал и методы**

В открытое клиническое испытание препарата инфликсимаб (ремикейд) были включены 75 пациентов (66 жен. и 9 муж.), имеющих, по мнению врача, активную форму болезни несмотря на сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в стандартных дозах и/или небольшими дозами глюкокортикоидов (ГК) — 5-10 мг/сут и/или МТ в дозе от 7,5 до 15 мг/нед. Неэффективность указанной терапии являлась, таким образом, решающим критерием для включения больных в исследование. При таком подходе исключалась определенная рафинированность отбора больных, свойственная большинству клинических испытаний, и оказывалось возможным оценить эффект инфликсимаба при лечении пациентов, составляющих основной контингент ревматологических стационаров. Все пациенты имели достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) 1987г. Возраст больных колебался от 22 до 73 лет (ср. возраст — 47,5 $\pm$ 13,0 г.), длительность болезни — от 3 мес до 20 лет (ср. длительность — 5,9 $\pm$ 6,2 г.). Серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) было 65 пациентов. Низкая степень активности болезни по DAS28 (<3,2) определена у двух больных, умеренная (3,2-5,1) — у 13, высокая (>5,1) — у 60. Первая рентгенологическая стадия установлена у 6 больных, II — у 31, III — у 26, IV — у 12. Все пациенты получали НПВП в стандартных дозах. 32 больных лечились также малыми дозами преднизолона (в среднем 8 мг в день). В соответствии с инструкцией по применению инфликсимаба этот препарат в терапии РА должен назначаться в сочетании с МТ. Имеются также указания на эффективность комбинирования инфликсимаба с лефлуномидом. Среди наших больных МТ в дозе от 7,5 до 15 мг/нед получали 73 чел., лефлуномид по 20 мг в день — 2 чел. Длительность предшествующего приема МТ и лефлуномида была не менее 6 мес, а у пациентов

с ранним РА МТ назначался за 2 недели до приема инфликсимаба.

Критериями исключения являлись беременность, кормление грудью, наличие злокачественных новообразований (в том числе в анамнезе в течение последних 5 лет), «предраковых» состояний и других тяжелых сопутствующих заболеваний, включая туберкулез, ВИЧ и гепатит С.

В качестве критериев оценки терапевтического эффекта инфликсимаба использовались выраженность боли в суставах и утомляемости по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), длительность утренней скованности, число воспаленных и болезненных суставов, тяжесть болезни – раздельно по мнению врача и пациента (по ВАШ), показатели СОЭ и С-реактивного белка (СРБ), уровни РФ и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сыворотке крови.

Индивидуальную эффективность терапии оценивали по критериям, предложенным АКР и Европейской антиревматической лигой (динамика показателя активности болезни DAS28).

Инфликсимаб вводился по 200 мг (т.е. около 3 мг/кг) в 250 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 2 часов, т.е. по 120-125 мл в час. Среди обследованных больных не было лиц, чей вес требовал бы иной разовой дозы, нежели 200 мг. Схема введения: первая инфузия, через 2 нед – вторая, еще через 4 нед – третья, далее – через каждые 8 нед. При таком режиме назначения препарата пациент получает в течение первого года лечения 8 или 9 инфузий. Международный опыт показывает, что для суждения о наличии или отсутствии терапевтического эффекта инфликсимаба у конкретного больного необходимо проведение не менее 3 инфузий.

Оценка клинических и лабораторных показателей лечебного эффекта проводилась до начала введения инфликсимаба и затем перед каждым последующим введением препарата (заканчивая 9-й инфузией).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 (StatSoft. Inc., USA) с определением среднего арифметического значения величин рассматриваемых показателей (М) и среднего квадратического (стандартного) отклонения (σ). Достоверность различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых величин.

### Результаты и обсуждение

Из 75 пациентов, включенных в исследование, не менее 3 инфузий инфликсимаба получил 51 человек. Полный курс лечения (9 инфузий в течение года) получил 21 пациент. Прекращение лечения чаще всего определялось экономическими причинами. 12 пациентов выбыли из-за неэффективности инфликсимаба, 7 – вследствие побочных

эффектов.

У большинства пациентов назначение инфликсимаба привело к заметному клиническому улучшению, которое у части больных становилось очевидным уже через неделю после первой инфузии. Так, перед второй инфузией 20% улучшение по критериям АКР было достигнуто у 74% больных.

Как уже указывалось, анализ результатов первых 3 инфузий имеет особое значение для суждения об эффективности инфликсимаба в целом. Достоверное улучшение всех основных клинико-лабораторных показателей лечебного эффекта отмечено как через две, так и через 6 недель. Количество болезненных и воспаленных суставов в среднем заметно снизилось, но признаки артритов у части больных сохранялись. Уровни СОЭ и СРБ значительно снизились уже через 2 недели, а через 6 недель их средние величины нормализовались. Снижение уровня РФ произошло только через 6 недель. Влияние инфликсимаба на указанные показатели показано на рисунках 1-5.

Рисунок 1

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ВОСПАЛЕННЫХ И БОЛЕЗНЕННЫХ СУСТАВОВ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБА.

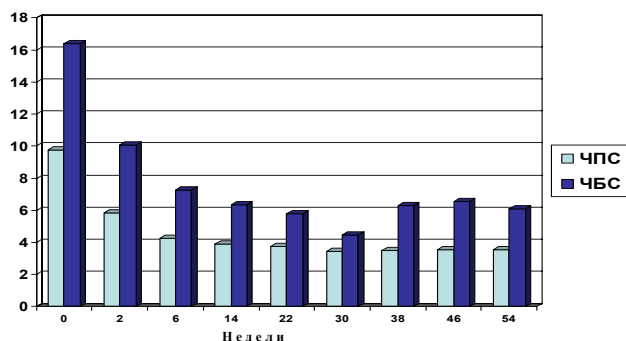
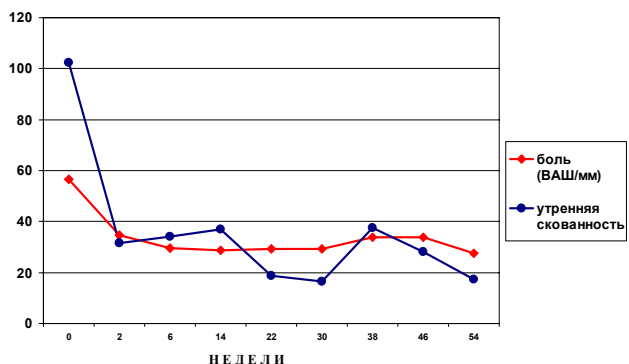


Рисунок 2

ДИНАМИКА БОЛИ, УТРЕННЕЙ СКОВАННОСТИ И УТОМЛЯЕМОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБОМ.



Интересно, что сывороточный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) у больных РА при лечении инфликсимабом не обнаружил закономерной динамики и параллелизма с клиническим эффектом. После первой инфузии его уровень заметно снизился, а после второй, несмотря на сохраняющееся клиническое улучшение, резко повысился. Это наблюде-

Рисунок 3

ДИНАМИКА СОЭ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНФЛИКСИМАБА.

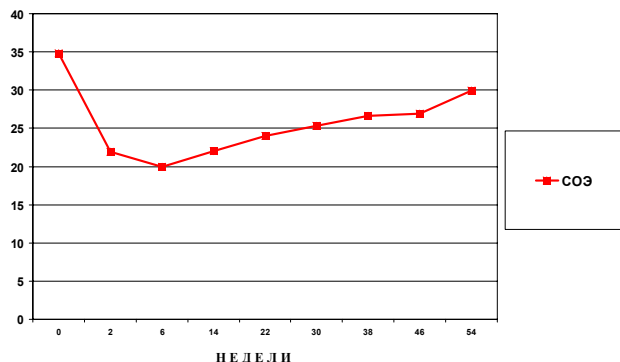


Рисунок 4

ДИНАМИКА СРБ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНФЛИКСИМАБА.

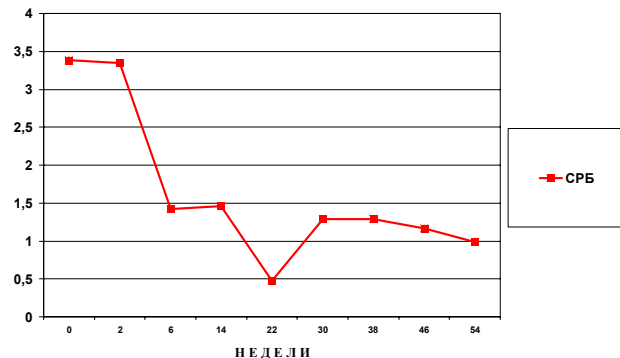


Рисунок 5

ДИНАМИКА РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБА

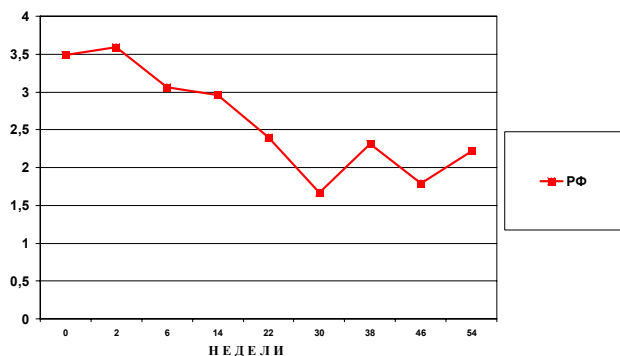
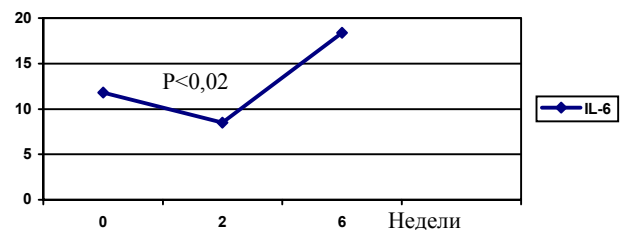


Рисунок 6

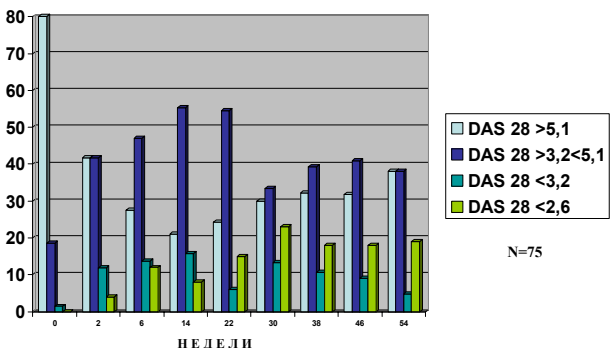
ДИНАМИКА ИЛ-6 (ПГ/МЛ) ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНФЛИКСИМАБА



ние соответствует современным представлениям о почти исключительно аутокринном и паракринном эффектах большинства цитокинов, в связи с чем их уровень в крови не отражает реальных биологических эффектов (рис. 6).

Терапевтический эффект инфликсимаба в течение всего периода наблюдения (до года) наиболее отчетливо демонстрируется динамикой DAS28 (диаграмма 1) (результаты представлены в процентах).

Диаграмма 1



Данная диаграмма показывает, что достигнутый лечебный эффект инфликсимаба сохранялся в течение всего периода терапии. Перед 5-й инфузией состояние 12% пациентов оценивалось как клиническая ремиссия; в последующем их процент еще более повысился. Среди 21 пациента, закончившего

полный курс лечения, 70% улучшение по критериям АКР достигнуто у 8 (38%), а клиническая ремиссия по DAS28 (DAS28 < 2,6) развилась у 4 (19%) больных. Такая частота развития ремиссий должна быть признана высокой, так как она существенно превышает соответствующие показатели при назначении классической базисной терапии РА. У 4 пациентов лечебный эффект не был достигнут.

Переносимость инфликсимаба была удовлетворительной, однако у 7 больных зарегистрированы серьезные побочные эффекты. После первой инфузии у одной пациентки развилась флегмона кисти, у другой — мерцательная аритмия, которая отмечалась у нее и в прошлом. У одной больной во время 4-й инфузии развился коллапс, появились выраженные боли в мышцах и усилились артралгии. Отек Квинке возник у одной больной во время 5-й инфузии. У двух пациенток наблюдалось развитие гнойного артрита (у одной после 6-й инфузии, у другой после 8-й); в обоих случаях потребовалась госпитализация и длительное лечение. Бронхит отмечался у одной больной после 6-й инфузии. У этих 7 пациентов в связи с развитием побочных эффектов инфликсимаб был отменен.

Побочные реакции, не потребовавшие отмены инфликсимаба, наблюдались у 5 пациентов и включали грибковую инфекцию кожи у 2 больных после 2 и 7 инфузий, кожный васкулит у одного больного после 3 инфузии, гнойный бурсит у одной пациентки после 4 инфузии, аллергический дерматит у одной после 6 инфузии. Все эти больные получили необходимую терапию указанных побочных эффектов и продолжили лечение инфликсимабом.



Еще у 15 пациентов наблюдались легкие трансфузионные реакции во время введения препарата (снижение АД на 10-20 мм рт. ст. от исходных цифр), которые не потребовали отмены препарата.

При возникновении во время введения препарата нетяжелых инфузионных реакций (ощущение жара и приливы крови к лицу, озноб, повышение температуры тела, кожный зуд, умеренный подъем АД, тошнота) мы в соответствии с рекомендациями T. Lequerre и соавт. [15], не прекращали инфузию ремикеида, а уменьшали ее скорость до 60 мл/час и через 10 минут еще раз оценивали самочувствие пациента и основные физиологические показатели (АД, частота дыхания и сердечных сокращений, температура). Если эти показатели и проявления побочной реакции улучшаются, то инфузию можно продолжать. Если улучшения не наблюдается, то введение препарата останавливается и возобновляется только после того, как все симптомы побочной реакции исчезнут. При этом скорость возобновлен-

ной инфузии должна быть уменьшенной до 60 мл/час. Если улучшения состояния в течение 30 мин не происходит и проявления побочных эффектов сохраняются, введение ремикеида прекращается.

Таким образом, результаты нашего открытого исследования подтверждают данные других авторов о высокой эффективности и достаточно хорошей переносимости инфликсимаба (в сочетании с МТ) у пациентов РА. Это проявляется в быстрой (часто уже после первой инфузии) выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспаления суставов, — таких как число воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, СРБ. Особенно показательно относительно частое развитие клинических ремиссий. Переносимость препарата была удовлетворительной. Полученные результаты свидетельствуют о высоком лечебном потенциале инфликсимаба и перспективности его применения в ревматологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Maini R.N., St Clair E.W., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet*, 1999, 354, 932-939.
- Lipsky P., Heijde van der D., St Clair E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl.J.Med.*, 2000, 343, 1594-1602.
- Furst D., Keystone E., Breedveld F. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agent for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann.Rheum. Dis.*, 2001, 60, suppl.III, iii 2-5.
- Furst D., Keystone E., Breedveld F. et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agent for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Ann.Rheum. Dis.*, 2001, 60, suppl.III, iii 2-5.
- Ostergaard M., Unkerskov J., Krogh N.S. et al. Poor remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept — results from the nationwide danish “danbio” database. *Ann.Rheum.Dis.*, 2005, 64, 59-60.
- Quinn M.A., Conaghan P.G., Greenstein A. et al. Sustained response in early poor prognosis RA after withdrawal of infliximab therapy. *Arthr.Rheum.*, 2002, 46, 3416.
- Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.Dis.*, 2004, 63, 149-155.
- Van der Bijl A.E., Goekoop-Ruiterman Y.P., Breedveld F.C. et al. Many early rheumatoid arthritis patients with a good clinical response to infliximab can discontinue anti-TNF-alpha therapy without relapse. *Ann.Rheum.Dis.*, 2005, 64, suppl.III, 59.
- De Vries-Bouwsta J.K., Goekoop-Ruiterman Y., van Zeben D. et al. A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the BeST trial. *Ann.Rheum.Dis.*, 2004, 63, suppl.1, S58
- Bathon J., Martin R.W., Fleischmann R.M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N.Engl. J.Med.*, 2000, 343, 1586-1593.
- Genovese M.C., Martin R.W., Fleishmann R.M. et al. Etanercept (Enbrel) in early erosive rheumatoid arthritis (Era Trial): 5-year clinical and radiographic data. *Arthr.Rheum.*, 2003, 48, suppl., S122.
- Keystone E., Kavanaugh A., Fischkoff S. Response to adalimumab in patients with early versus late rheumatoid arthritis (RA). *Ann.Rheum.Dis.*, 2003, 62, suppl. 1., 170.
- Smolen J.S., Han C., Bala M. et al. Infliximab consistently induces clinical remission in patients with early active rheumatoid arthritis regardless of remission criteria. *Arthr.Rheum.*, 2005, 52 suppl., S139.
- Van der Heijde D., Emery P., Keystone E.C. et al. Effect of Infliximab and methotrexate on radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 2005, 52 suppl, S139-140.
- Lequerre T., Vittecoq O., Kemmer N. et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2006, 33, 1307-1314.

*Abstract***G.V. Lukina, Y.A. Sigidin, E.S. Posdnyakova, E.L. Luchihina, D.E. Karateev, E.L. Nasonov  
Infliximab in the therapy of rheumatoid arthritis**

**Objective.** To assess efficacy and tolerability of infliximab in pts with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

**Materials and methods.** 75 RA pts with high disease activity according to DAS 28 in 80% who received previous antirheumatic drugs without proper effect were included in an open clinical trial. DAS 28 and ACR criteria were used as primary outcome measures.

**Results.** Infliximab administration provided significant clinical improvement in most pts. Already in a week after the first infusion 20% ACR improvement was achieved in 74% of pts. Significant improvement of all the main treatment effect parameters was achieved after the second infusion. ESR and CRP mean values normalized after the third infusion. Rheumatoid factor decrease was noted after 6 weeks. Mean values of tender and swollen joint counts significantly decreased but arthritis signs remained in a part of pts. Clinical remission was achieved in 4 (19%) from 21 pts completed a year's course of treatment and in 4 pts the treatment was not effective. Serious adverse events requiring infliximab withdrawal (including infectious arthritis, hand phlegmon and bronchitis) appeared in 7 pts

**Conclusion.** These results show high efficacy of infliximab and prove advisability of its administration in RA

**Key words:** *rheumatoid arthritis, anticytokine therapy, infliximab*