

Инфликсимаб в российской клинической практике

Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Е.С. Позднякова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков,
А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Исследование инфликсимаба (ИНФ) в России началось в 2001 г. Он был первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), зарегистрированным в нашей стране для лечения больных ревматоидным артритом (РА). С появлением ИНФ начал свою работу Российский регистр биологической терапии ревматоидного артрита (АРБИТР), созданный в октябре 2005 г. на базе центров ГИБП, организованных в ведущих ревматологических клиниках России.

Цель исследования – обобщение российского опыта применения ИНФ (эффективность, переносимость и побочные эффекты) у больных РА в реальной клинической практике в рамках многоцентрового наблюдательного исследования.

Материал и методы. В регистр включали больных с достоверным диагнозом РА, которым впервые начато лечение ИНФ. Основным показанием для этого была неэффективность предшествующей базисной терапии. В настоящем исследовании проанализировано 396 больных, получивших терапию ИНФ. Всем больным до назначения ИНФ проводилось обследование для выявления возможного латентного туберкулеза: рентгенография грудной клетки и проба Манту. Для оценки эффективности терапии ИНФ использовали критерии EULAR. Специально изучалась зависимость лечебного эффекта от суммарной дозы препарата. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования проводилась по методу Sharp в модификации Van der Heijde. ИНФ назначался в дозе 3 мг/кг по классической схеме: 0; 2; 6-я недели, далее каждые 8 нед. Основными периодами оценки результатов терапии были 22-я и 46–54-я недели.

Результаты исследования. Анализ данных реальной клинической практики в России демонстрирует, что назначение ИНФ больным РА с недостаточным эффектом традиционных БПВП способно в большинстве случаев привести к быстрому и выраженному уменьшению активности заболевания. Достоверно установлено также торможение костной деструкции у больных РА, получающих ИНФ. Лечение ИНФ при раннем РА приводит к более частому развитию ремиссий на начальном этапе терапии по сравнению с результатами при развернутой стадии болезни. Показан четкий дозозависимый эффект ИНФ: у пациентов, получивших более 4 инфузий препарата, костная деструкция тормозилась более отчетливо по сравнению с получившими меньшее количество инфузий. В большинстве случаев торможение деструкции сочеталось с клиническим улучшением. Выраженный терапевтический эффект отмечен при назначении как годового курса ИНФ, так и «средних» (5–7 инфузий за год) доз препарата. Результаты нашего анализа свидетельствуют о том, что вероятность эффективности терапии ИНФ возрастает у РФ-негативных пациентов, при относительно менее высокой исходной активности РА и более низкой величине НAQ. Переносимость ИНФ была вполне удовлетворительной, необычных побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. Российский опыт применения ИНФ убедительно свидетельствует о его эффективности в реальной практике при тяжелом РА, резистентном к терапии традиционными БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, инфликсимаб, Российский регистр биологической терапии ревматоидного артрита.

Контакты: Галина Викторовна Лукина GVL3@yandex.ru

Infliximab in Russian clinical practice

G.V. Lukina, Ya.A. Sigidin, E.S. Pozdnyakova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The study of infliximab began (INF) in Russia in 2001. It was the first genetically engineered biological agent (GEBA) registered in our country to treat patients with rheumatoid arthritis (RA). With the advent of infliximab, a Russian biological rheumatoid arthritis therapy registry started its work. In October 2005, it was set up on the basis of GEBA centers founded in the leading rheumatology clinics of Russia.

Objective: to generalize the Russian experience in using INF (its efficacy, tolerance, and side effects) in patients with RA in real clinical practice within the framework of a multicenter observational study.

Subjects and methods. The register included patients with a valid diagnosis of RA in whom INF treatment was first started. The main indication for this was previous basic therapy failure. This investigation analyzed 396 patients receiving INF therapy. Prior to INF administration, all the patients were examined to identify whether they had possible latent tuberculosis, by applying chest X-ray study and Mantoux test. The European League Against Rheumatism criteria were used to evaluate the efficiency of INF therapy. The relationship between the therapeutic effects of the drug and its cumulative dose was specially used. The trend in X-ray progression was estimated using the Sharp method modified

by van der Heijde. INF was given in a dose of 3 mg/kg by the classical regimen: at 0, 2, and 6 weeks, then every 8 weeks. The main assessment periods were at 22 and 46–54 weeks.

Results. Analysis of the data of real clinical practice in Russia demonstrates that the use of INF in RA patients with the inadequate effect of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) is able to cause a rapid and pronounced reduction in disease activity. There is significant evidence that the INF-treated patients with RA had also suppressed bone destruction. INF treatment for early RA gives rise to remissions more frequently in the early stage of therapy than that for extensive-stage disease. INF was shown to have a clear dose-dependent effect: in the patients receiving more than 4 infusions of the drug, bone destruction was more noticeably suppressed than in those having its fewer infusions. In most cases, suppressed destruction was accompanied by clinical improvement. A significant therapeutic effect was seen when both an annual course of INF and average (5–7 infusions per year) doses of the drug were used. The results of the analysis suggest that the probable efficiency of INF therapy increases in RF-negative patients with lower baseline RA activity and fewer HAQ scores. INF was quiet satisfactorily tolerated and caused no unusual side effects.

Conclusion. The Russian experience in using INF strongly suggests that it is effective in real practice in severe RA resistant to therapy with traditional DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological agents, infliximab, Russian biological rheumatoid arthritis therapy registry.

Contact: Galina Viktorovna Lukina GVL3@yandex.ru

От имени исследователей: И.Г. Банникова¹, О.В. Бугрова², И.Б. Виноградова³, А.Ф. Давыдова⁴, А.И. Дубиков⁵, Л.Н. Елисеева⁴, Т.И. Злобина⁶, Ю.И. Зудбинов⁷, Н.Н. Зяблова⁸, Е.П. Иливанова⁹, Р.Г. Камалова¹⁰, В.Т. Комаров¹¹, М.А. Королев¹², В.И. Кузнецов¹³, В.И. Мазуров¹⁴, И.М. Марусенко¹⁵, Т.В. Мезенова¹⁶, С.Г. Мнацаканян¹⁷, О.Б. Несмеянова¹⁸, Э.Н. Оттева¹⁹, А.Б. Павлова²⁰, Ю.П. Павлова²¹, И.М. Патрикеева²², Л.К. Пешехонова²³, Т.А. Попова²⁴, О.Ф. Рябицева²⁵, Р.С. Сайковский²⁶, И.Г. Салихов²⁷, А.Э. Сизиков²⁸, В.Н. Сороцкая²⁹, И.Е. Сургутскова³⁰, Л.А. Троегубова³¹, Г.Р. Фадиенко³², Д.П. Харченко³³, Е.В. Чиркова³⁴, Е.А. Шикина³⁵, С.И. Глухова³⁶.

¹ОРЦ, Сургут; ²ОКБ, Оренбург; ³ОКБ, Ульяновск; ⁴ККБ №1, Краснодар; ⁵ГКБ №2, Владивосток; ⁶ККБ №1, Краснодар; ⁷ГРЦ, Иркутск; ⁸ОКБ №2, Ростов-на-Дону; ⁹АКБ №1, Барнаул; ¹⁰ЛОКБ, Санкт-Петербург; ¹¹РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа; ¹²ОКБ, Пенза; ¹³НИИ КЭЛ СО РАМН, Новосибирск; ¹⁴БСМП №15, Волгоград; ¹⁵МАПО, Санкт-Петербург; ¹⁶РБ им. В.А. Баранова, Петропавловск; ¹⁷НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва; ¹⁸ГКБ №2, Ставрополь; ¹⁹ОРЦ, Челябинск; ²⁰ККБ, Хабаровск; ²¹РКБ, Черкесск; ²²КБ, Ростов-на-Дону; ²³ОРЦ, Ханты-Мансийск; ²⁴ГКБ №6, Воронеж; ²⁵ГКБ №40, Екатеринбург; ²⁶КБ, Екатеринбург; ²⁷КБ №83, Москва; ²⁸ГКБ №1, Казань; ²⁹ГУ НИИ КИ СО РАМН, Новосибирск; ³⁰ОКБ, Тула; ³¹МГБ №3, Нижневартовск; ³²ГКБ, Киров; ³³ОРЦ, Тюмень; ³⁴ОКБ, Ставрополь; ³⁵ГКБ, Пермь; ³⁶ЦКГ МВД, Москва; ³⁷ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва.

Исследование инфликсимаба (ИНФ) в России началось в 2001 г. Он был первым генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), зарегистрированным в нашей стране для лечения больных ревматоидным артритом (РА). После появления ИНФ начал работу Российский регистр биологической терапии ревматоидного артрита (АРБИТР). Он был создан в октябре 2005 г. на базе центров терапии ГИБП, организованных в ведущих ревматологических клиниках России. Организация регистра была одобрена локальными этическими комитетами и соответствует стандартам, предъявляемым к Европейским регистрам ГИБП. Основная цель регистра — обобщение российского опыта применения ИНФ (эффективность, переносимость и побочные эффекты) у больных РА в реальной клинической практике в рамках многоцентрового наблюдательного исследования. Анализ материалов Российского регистра ИНФ положен в основу настоящей работы.

Материал и методы. В регистр включали больных с достоверным диагнозом РА, которым впервые начато лечение ИНФ. Основным показанием для этого была неэффективность предшествующей базисной терапии. Все больные подписывали информированное согласие на участие в регистре.

В данном исследовании проведен анализ 396 больных, получавших терапию ИНФ. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из этой таблицы, подавляющее большинство пациентов были женского пола, среднего возраста, с боль-

шой продолжительностью болезни, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ), имели высокую активность воспалительного процесса и серьезное нарушение функции суставов. До начала терапии ИНФ они получали традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в том числе метотрексат (МТ) без достаточного эффекта. Более половины больных принимали глюкокортикоиды (ГК).

Всем больным до назначения ИНФ проводили обследование для выявления возможного латентного туберкулеза (рентгенография грудной клетки и проба Манту).

Для оценки эффективности терапии ИНФ использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28. Хороший эффект соответствует снижению DAS 28 более чем на 1,2 балла при итоговом значении, не превышающем 3,2 балла. Эффект расценивается как удовлетворительный при снижении DAS 28 на 0,6–1,2 балла и итоговом значении от 3,2 до 5,1 балла. При сохраняющейся высокой активности болезни (DAS 28 >5,1) пациент считается не ответившим на лечение, независимо от степени снижения DAS 28. DAS 28 <2,6 балла соответствует ремиссии РА. Специально изучалась зависимость эффекта терапии от суммарной дозы препарата. Оценка динамики рентгенологического прогрессирования проводилась по методу Sharp в модификации Van der Heijde.

ИНФ назначали в дозе 3 мг/кг по классической схеме: 1-я инфузия, через 2 нед — 2-я, еще через 4 нед — 3-я и затем последующие инфузии через каждые 8 нед. В эти же сроки оценивали эффективность лечения в соответствии с указан-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ными выше критериями. Основными периодами оценки результатов терапии были 22 и 46–54 нед.

При статистической обработке результатов количественные переменные описывались следующими статистическими показателями: числом пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-м и 75-м процентилями, медианой; качественные переменные – абсолютными и относительными (%) частотами. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более 2 групп). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования. Анализ полученных результатов свидетельствует о значительном клиническом эффекте терапии ИНФ у пациентов с РА, что проявилось в достоверном снижении средних значений индекса DAS 28, начиная с 6-й недели лечения (рис. 1).

При анализе индивидуальных результатов терапии ИНФ клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) достигнуто у 80,6% больных к 22 нед и у 83% к 46 нед (рис. 2).

При более подробном анализе результатов 6-месячной (22 нед) терапии ИНФ установлено, что хороший эффект к этому сроку был достигнут у 21% пациентов, умеренный – у 60%, улучшения не было у 19%. При этом у 9% пациентов развилась ремиссия (DAS 28 < 2,6). К концу наблюдения (46-я неделя) хороший эффект отмечен у большего числа больных – у 32%, умеренный – у 51%, отсутствие эффекта – у 17%. Низкая активность РА к этому времени достигнута у 14%, ремиссия – у 19% больных (рис. 3).

Для установления предикторов лечебного действия ИНФ мы сопоставили эффект терапии этим препаратом с основными исходными демографическими и клинико-лабораторными показателями у наших пациентов. Результат лечения оценивали по критериям EULAR на 14-й неделе наблюдения, т. е. по результатам индукционного курса (3 первые инфузии). Именно к этому сроку рекомендуется принимать решение о целесообразности дальнейшего продолжения лечения ИНФ.

Больные были разделены на 3 группы: с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным EULAR-ответом (табл. 2). Путем анализа корреляций между результатом лечения и исходными характеристиками пациентов были определены предикторы лечебного эффекта ИНФ.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что предикторами хорошего ответа на назначение ИНФ у наших пациентов оказались мужской пол, небольшая давность болезни, серонегативность по РФ и умеренная активность болезни по показателям HAQ и DAS 28.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА, включенных в исследование

Число больных	396
М/ж	70/326
Возраст, годы	47,2±11,9
Давность РА, годы	7,2±6,4
Курильщики	27 (9,5%)
РФ+, %	85
ЧВС (28)	12,3±7,6
ЧБС (28)	17,6±7,9
СОЭ, мм/ч	37,3±14,9
HAQ, ед.	1,85±0,74
DAS 28, ед.	6,5±1,2
Леченные НПВП, %	96
Леченные ГК, %	55,1
Среднее число БПВП в анамнезе	2,1±1,2

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЧВС – число воспаленных суставов; ЧБС – число болезненных суставов.

Мы специально проанализировали различия в эффективности ИНФ в зависимости от наличия у больных РФ. Для этого были отобраны все пациенты (n=135), у которых РФ определялся методом иммунофелометрии в одном центре (ФГБУ «НИИР» РАМН). Больные были разделены на 2 группы: у 102 больных в сыворотке крови определялся РФ, у 33 он отсутствовал.

В начале исследования в каждой группе у большинства пациентов отмечалась высокая активность по показателю DAS 28 (DAS 28 > 5,1): у 85,3% в группе РФ+ и 63,6% в группе РФ-. В процессе лечения ИНФ достоверное снижение активности РА было достигнуто в обеих группах на всех этапах наблюдения. Однако к концу наблюдения в группе РФ- от-

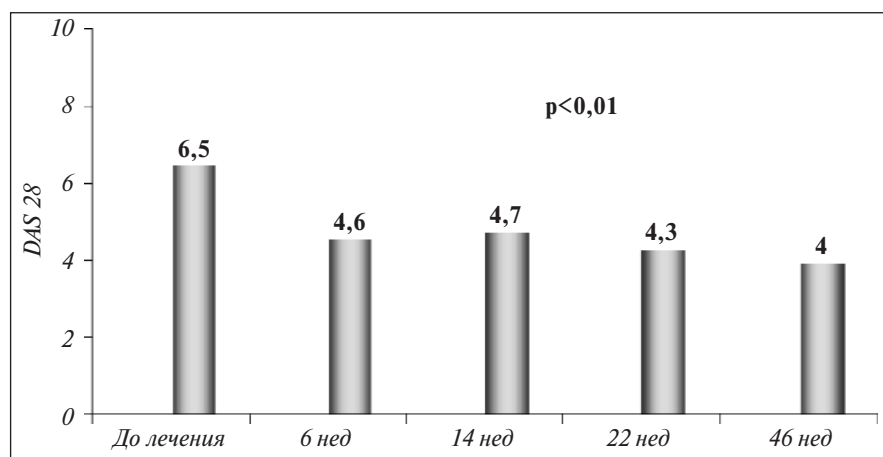


Рис. 1. Динамика DAS 28

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

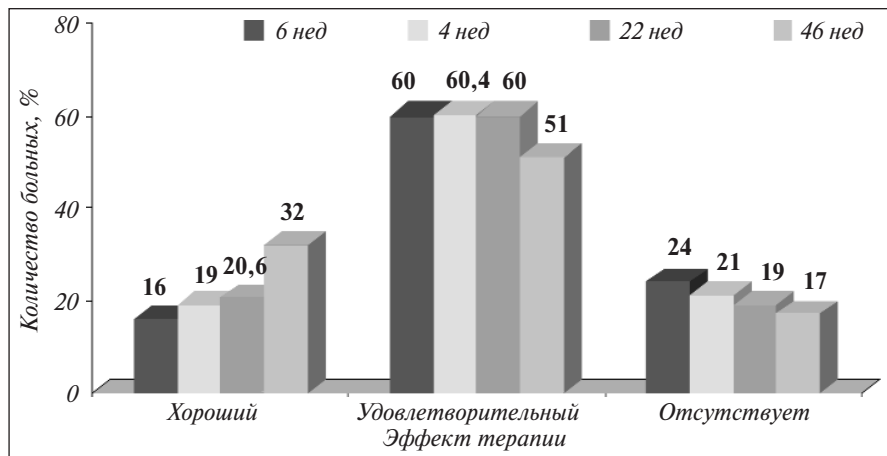


Рис. 2. Оценка эффективности терапии РА по критериям EULAR

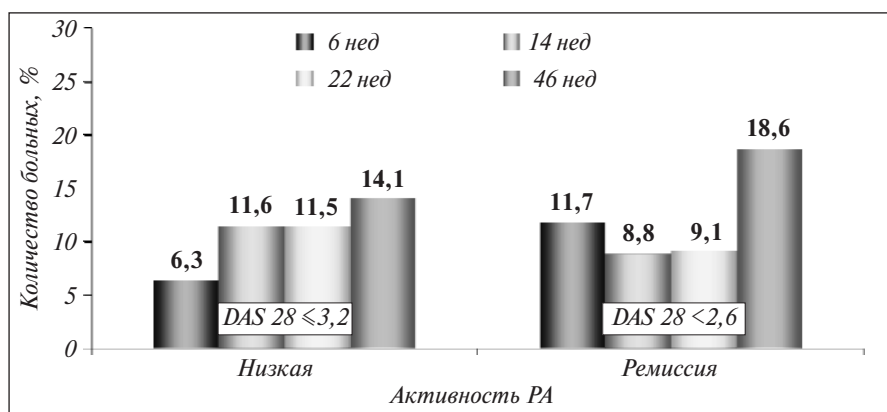


Рис. 3. Частота развития ремиссии и низкой активности РА в процессе лечения

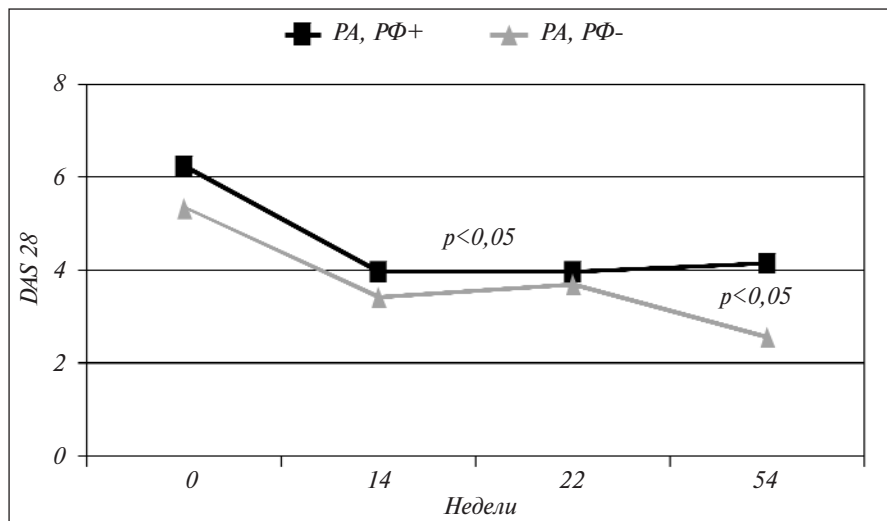


Рис. 4. Динамика активности РА (DAS 28) на фоне лечения ИНФ

мечалось достоверно более выраженное снижение DAS 28 по сравнению с таковым в группе РФ+ (рис. 4).

Уже через 14 нед после начала лечения в группе РФ- по сравнению с группой РФ+ было отмечено большее число ремиссий и больных с низкой активностью РА (47,4% по сравнению с 31,2%). Через 1 год после начала терапии ИНФ число ремиссий в группе РА- составило 50%, т. е. было в 5 раз

больше, чем у больных с РА+ (10,7%). У остальных 50% пациентов с РА- в этот период наблюдалась низкая активность заболевания, т. е. к концу исследования в этой группе не осталось больных с высокой и даже умеренной активностью РА. Напротив, в группе РА- на данном этапе лечения сохранялся значительный процент пациентов с высокой (28,6%) и умеренной (42,9%) активностью РА.

Таким образом, лечебный эффект ИНФ оказался более выраженным у больных РА с РФ-.

В литературе имеются единичные работы, в которых изучались сохранение лечебного и антидеструктивного действия ИНФ после его отмены и связь этого действия с полученной дозой препарата. Поэтому представляется важным исследовать в реальной клинической практике, как длительно сохраняется влияние ИНФ на клинические и особенно рентгенологические проявления болезни после его отмены, а также оценить зависимость достигнутого эффекта от суммарной дозы.

С этой целью больные, получавшие ИНФ, были разделены на 3 группы: 1-я – пациенты, получившие 4 инфузий (n=63); 2-я – пациенты, получившие 5–7 инфузий (n=31); 3-я – пациенты, получившие 8 инфузий (n=41).

Результат лечения у всех больных оценивали через 1 год после начала лечения (в том числе у пациентов, не завершивших полный годовой курс терапии ИНФ).

У всех больных наблюдалось быстрое (уже на 14-й неделе лечения) и достоверное снижение активности РА. Уменьшение активности по сравнению с ее исходным уровнем оставалось достоверным во всех группах также через 1 год лечения. В то же время к 54-й неделе наблюдения средний уровень DAS 28 в 1-й группе оказался существенно выше, чем в 2 других группах. Между 2-й и 3-й группами достоверного различия в этот период наблюдения не выявлено (рис. 5).

Эта же закономерность прослеживалась при дифференцированной оценке активности РА внутри каждой группы: через 1 год наблюдения наибольшее число пациентов (36,4%) с высокой лабораторной активностью отмечалось в 1-й группе, получившей 4 инфузий ИНФ. В 3-й группе через 1 год терапии выявлено больше пациентов с низкой активностью РА, чем во 2-й (53,9% по сравнению с 27,3%). Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимым

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Эффективность ИНФ через 14 нед в зависимости от демографических и клинических показателей до начала терапии (предикторы ответа)

Показатель	Эффект терапии		
	хороший	удовлетворительный	неудовлетворительный
М/ж, %	20/80	12,5/87,5	11,1/88,9
Возраст, годы	43,1±14,6	45,9±13	45,9±10,3
Давность РА, годы (медиана – 25–75-й процентиль)	4 (2–15)	4 (2–10)	9 (2,5–1,5)
РФ +/-, %	54,5/45,5	74/26	66,7/33,3
АЦЦП +/-, %	68,2/31,8	77,78/22,22	50/50
СРБ, мг/л	20,5±18,3	27,6±26,3	65,0±58,0
СОЭ, мм/ч	40,0±22,8	45,7±28,9	60,5±31,2
НАQ, ед.	1,3±0,6	1,6±0,7	1,6±0,4
DAS 28, ед.	5,7±1,1	6,2±1,1	6,1±1,5
Оценка тяжести состояния по ВАШ, мм:			
	врачом	48,8±18,6	56,3±17,5
пациентом	55,2±16,3	58,1±18,4	63,1±17,6
Утренняя скованность, мин	60 (30–90)	90 (60–150)	120 (60–150)
Боль по ВАШ, мм	53,5±20,8	61,2±21,6	58,9±18,8
ЧБС (28)	10,2±6,8	14,3±8,2	13,9±8,6
ЧВС (28)	9,0±5,6	9,5±5,5	10,4±8,1
МТ/лефлуномид, %	85,7/14,3	82,1/17,9	87,5/12,5

Примечание. АЦЦП – антитела к цетруллинированному пептиду.

(28,6 и 23,1% соответственно), в то время как в 1-й группе оно было ниже (18,2%).

Мы специально проанализировали динамику рентгенологического прогрессирования по методу Шарпа за 1 год наблюдения в 3 группах пациентов и обнаружили, что у получивших 4 инфузий ИНФ (1-я группа), отмечалось достоверно большее рентгенологическое прогрессирование, чем у больных 2 других групп. Таким образом, оказывается, что низкая суммарная доза ИНФ способна вызвать длительный клинический эффект, но существенно не тормозит суставную деструкцию. Между 2-й и 3-й группами достоверных различий в степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено (рис. 6).

Проанализировано также влияние суммарной дозы ИНФ на рентгенологическое прогрессирование в зависимости от серопозитивности по РФ. В начале исследования группы РФ+ и РФ- пациентов были сопоставимы по всем рентгенологическим показателям. При оценке результатов лечения в зависимости от количества инфузий ИНФ оказалось, что среди больных, получивших 4 инфузий, существенно меньшее рентгенологическое прогрессирование отмечено у серонегативных

пациентов. Если больные получили ≥5 инфузий ИНФ, различия в выраженности прогрессирования суставной деструкции нивелировались (рис. 7).

Проведена также сравнительная оценка эффективности ИНФ у пациентов с ранним и «поздним» РА. Группа раннего РА включала 55 больных: длительность болезни варьировала от 2 мес до 2 лет; медиана (25–75%) составила 1 (0,54–1,75) год. Группу «позднего» РА (длительность болезни – более 2 лет) составили 80 пациентов; медиана (25–75%) равнялась 9 (5–17) годам. Исходная активность

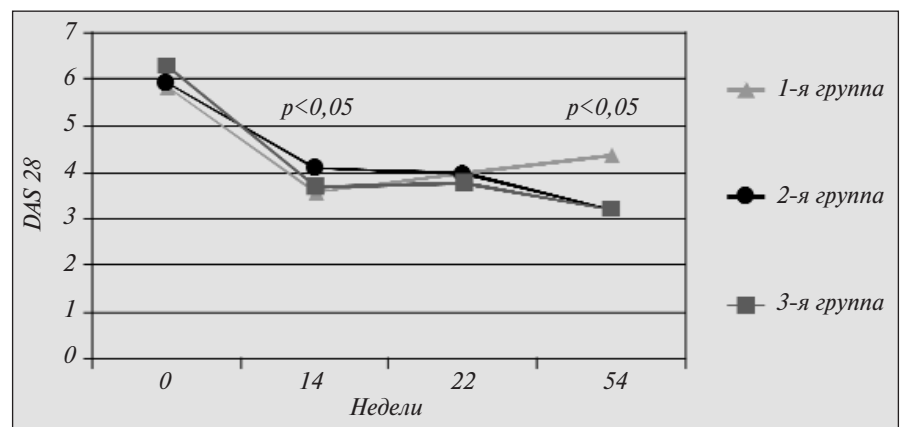


Рис. 5. Динамика DAS 28 на фоне лечения ИНФ в зависимости от числа инфузий

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

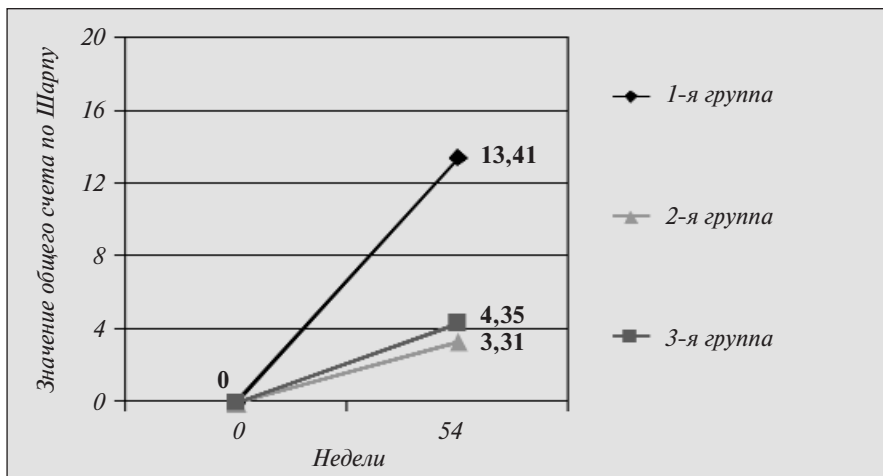


Рис. 6. Динамика общего счета по методу Шарпа (дельта) в течение 1 года в зависимости от суммарной дозы ИНФ

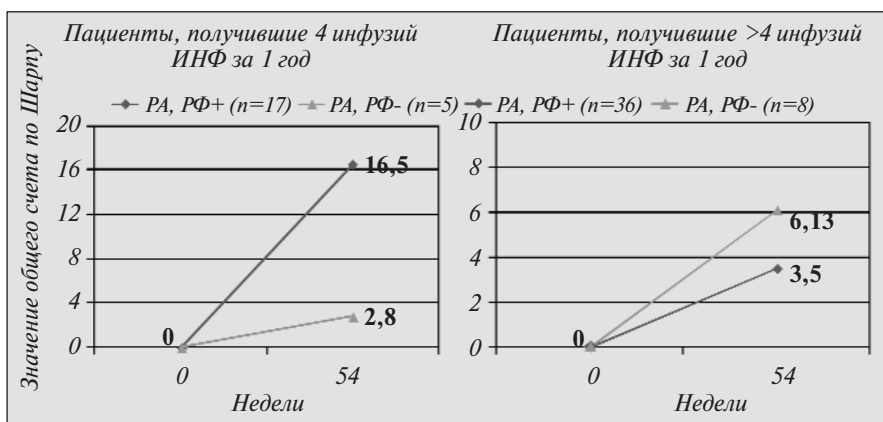


Рис. 7. Динамика общего счета по методу Шарпа (дельта) за 1 год наблюдения

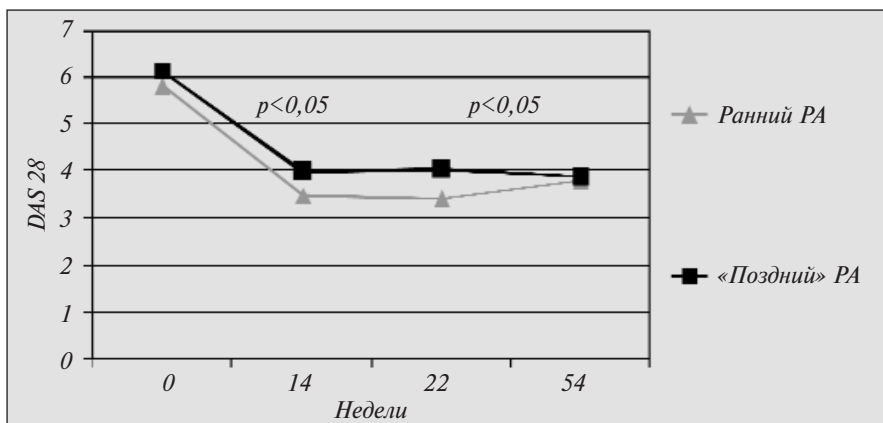


Рис. 8. Динамика DAS 28 на фоне лечения ИНФ в зависимости от длительности РА

воспалительного процесса у пациентов этих групп существенно не различалась. Подавляющее большинство больных в каждой группе исходно имели высокую степень активности (DAS 28 >5,1): группа раннего РА – 73,6%, группа «позднего» РА – 84%.

Через 14 нед терапии показатель DAS 28 достоверно снизился в обеих группах ($p < 0,05$). В дальнейшем эта тенденция сохранялась на 22-й неделе и к концу наблюдения (рис. 8).

Через 14 нед частота ремиссий при «позднем» РА составила 14,3%, а при раннем РА она была значительно выше (33,3%). Такое же соотношение сохранялось и к 22-й неделе – 16 и 33,3% соответственно. К концу периода наблюдения эти различия сглаживались (рис. 9).

Таким образом, при раннем РА терапия ИНФ приводит к развитию ремиссии существенно быстрее. Этот факт приобретает особое значение при лечении наиболее тяжелых вариантов заболевания.

Мы провели также сравнение индивидуальной эффективности ИНФ у больных ранним и «поздним» РА по критериям EULAR. На рис. 10 показано, что через 14 нед терапии у пациентов отмечаются преимущественно хороший и удовлетворительный ответы, суммарная частота которых очень близка в обеих группах: ранний РА – 90,9%, «поздний» РА – 86,5%. Через 22 нед терапии соответствующие показатели составили 94 и 85%. Однако в этот период частота хороших результатов при раннем РА почти в 2 раза превышала таковую при «позднем» РА – 53 и 28% соответственно ($p < 0,05$). Через 1 год наблюдения в обеих группах суммарные показатели хорошего и удовлетворительного ответов полностью совпадают – 75 и 76%. Таким образом, более выраженный эффект ИНФ при раннем РА был отмечен только в первый период лечения – к 22-й неделе (см. рис. 10).

При оценке динамики общего счета по Шарпу в обеих группах выявлена отрицательная рентгенологическая динамика, причем достоверного различия между группами не обнаружено.

Переносимость ИНФ была в основном хорошей. Относительно частыми побочными явлениями были инфузионные реакции (снижение уровня АД на 10–20 мм рт. ст., тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 40% пациентов. Только у 8,6% больных отмечались серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены ИНФ. Серьезные инфекционные осложнения имелись у 14 (3,5%) пациентов. У 4 больных развился туберкулез, у 3 – гнойный артрит (после 1-й, 6-й и 8-й инфузий), у 2 – пневмония; во всех случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. У 1 пациентки после 1-й инфузии ИНФ отмечался фурункулез. У других пациентов мы наблюдали гнойный бронхит, гнойный бурсит, остеомиелит, цитомегаловирусную инфекцию.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди серьезных нежелательных эффектов, не связанных с инфекцией, чаще всего встречались аллергические и анафилактикоидные реакции – у 8 пациентов. У 1 из этих больных во время 4-й инфузии развились коллапс, выраженная боль в мышцах и усиление боли в суставах. Отек Квинке возник у 1 пациентки во время 5-й инфузии. Еще в 2 случаях ИНФ был отменен в связи с развитием крапивницы и выраженного кожного зуда. У 1 пациента после 6-й инфузии ИНФ отмечался кожный васкулит в области нижней трети правой голени. У 2 больных препарат отменили в связи с возникновением значительной одышки во время его введения. Еще у 1 пациентки отмечалось развитие фиксированной токсидермии в подмышечных областях с последующим распространением на боковые поверхности грудной клетки и субмаммарные складки с двух сторон. В 3 случаях развился псориаз. Зарегистрированы также такие серьезные нежелательные явления, как мерцательная аритмия, флеботромбоз голени, нефрит и рак прямой кишки (каждое – у 1 больного); 1 пациентка умерла вследствие тяжелой хронической почечной недостаточности при вторичном амилоидозе, что не связано с лечением ИНФ.

Нежелательные явления, не потребовавшие отмены препарата, зарегистрированы еще у 7 пациентов. У 1 больной на фоне лечения отмечались частые ОРЗ, у 1 – после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался herpes labialis, а после 9-й инфузии – эритематозная сыпь и зуд в месте введения препарата, еще у 1 пациентки после 4-й инфузии возник кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения ИНФ, у 1 больного в области шеи развился локализованный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший под влиянием местной терапии.

Заключение. Анализ данных реальной клинической практики в России демонстрирует, что назначение ИНФ больным РА с недостаточным эффектом традиционных БПВП способно в большинстве случаев привести к быстрому и выраженному уменьшению активности заболевания. Достоверно установлено также торможение костной деструкции у больных РА, получающих ИНФ. Лечение ИНФ при раннем РА приводит к более частому развитию ремиссий на начальном этапе терапии по сравнению с результатами при развернутой стадии болезни. Эти данные обосновывают более широкое применение препарата на ранней стадии РА.

Показан четкий дозозависимый эффект ИНФ – у пациентов, получивших >4 инфузий препарата, костная деструк-

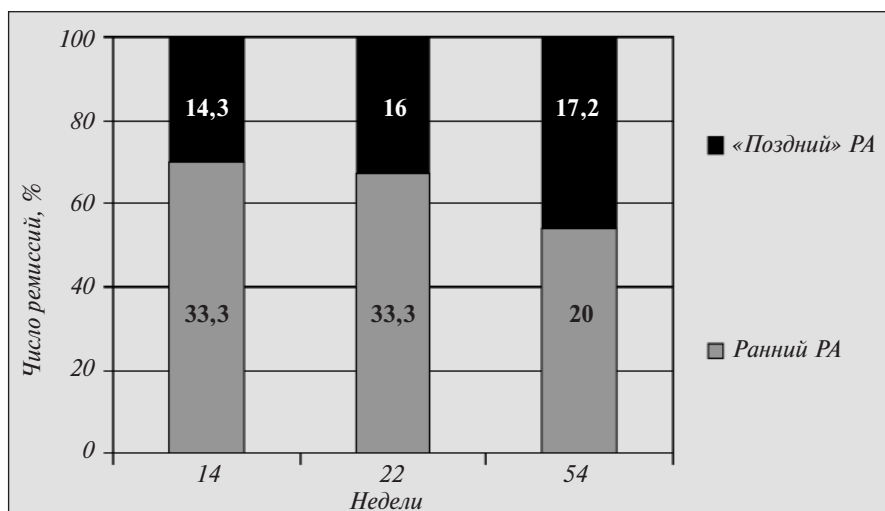


Рис. 9. Число ремиссий на фоне лечения ИНФ в зависимости от длительности РА

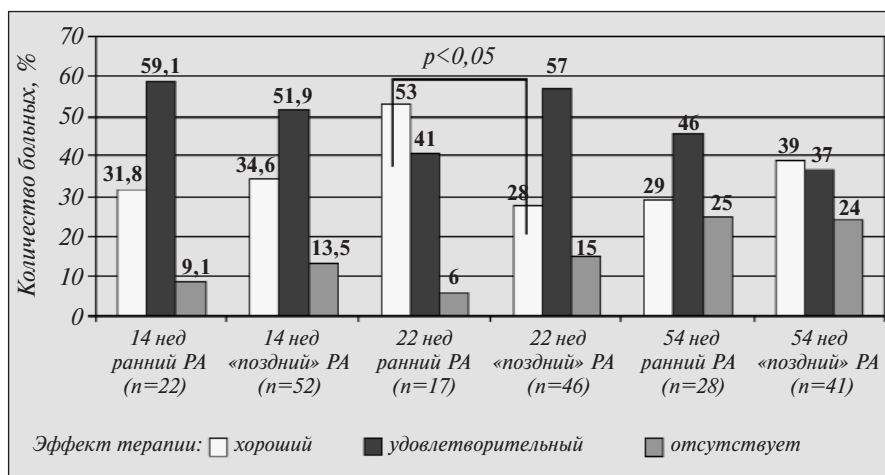


Рис. 10. Сравнительная оценка эффективности ИНФ по критериям EULAR в зависимости от длительности РА

ция тормозилась более отчетливо, чем у получивших меньшее количество инфузий. В большинстве случаев торможение деструкции сочеталось с клиническим улучшением. Выраженный терапевтический эффект достигнут при назначении как годового курса ИНФ, так и «средних» (5–7 инфузий за 1 год) доз препарата.

Для оптимизации и улучшения результатов терапии РА принципиально важное значение имеет поиск предикторов эффективности ГИБП, что позволяет создать предпосылки для индивидуализации терапии РА. Результаты нашего анализа свидетельствуют о том, что вероятность эффективности терапии ИНФ возрастает при РФ- РА, при относительно менее высокой исходной активности болезни и более низкой величине HAQ.

Переносимость ИНФ была вполне удовлетворительной, необычных побочных эффектов не зарегистрировано.

Таким образом, российский опыт применения ИНФ убедительно свидетельствует об эффективности этого препарата в реальной ревматологической практике при тяжелом РА, резистентном к терапии традиционными БПВП.