

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

пии, так и комбинации с БПВП у пациентов с РА. Установлено, что ТЦЗ позволяет значительно уменьшить клинические проявления заболевания, улучшить функцию суставов и качество жизни пациентов. Выявлен еще один важный результат терапии ТЦЗ — препарат сдерживает деструкцию суставов, тормозит рентгенологическое прогрес-

сирование РА. Более того, ТЦЗ продемонстрировал значительный успех в лечении пациентов с длительным течением заболевания и с неэффективностью ингибиторов ФНО α в анамнезе.

В обозримом будущем ТЦЗ может занять достойное место среди лекарственных препаратов для лечения РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М., ГЭОТАР-Медиа, 2008;290—331.
2. Smolen A., Rubbert-Roth A., Ramos-Remus C. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:907—13.
3. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемы) при ревматоидном артрите. *Науч.-практич ревматол* 2009;3(прил.):18—34.
4. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162—7.
5. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. I):i2—i29.
6. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamanaka K. et al. Safety profile of tocilizumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis — incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):335.
7. European Medicines Agency. RoActemra (tocilizumab): summary of product characteristics. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-PI-en.pdf> (Accessed 2009 Mar23).

Инфликсимаб: на все ли вопросы получены ответы за 10 лет?

Р.М. Балабанова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные о клинической эффективности инфликсимаба, его влиянии на внесуставные проявления ревматоидного артрита — васкулит, ревматоидные узлы, сердечнососудистую патологию. Обсуждаются причины снижения эффекта терапии и возможности ее коррекции путем увеличения дозы либо уменьшения интервала между инфузиями.

Ключевые слова: инфликсимаб, ревматоидный артрит.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова balabanova@irramn.ru

INFLIXIMAB: HAVE ALL QUESTIONS BEEN ANSWERED FOR 10 YEARS?

R.M. Balabanova

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper provides evidence for the clinical efficacy of infliximab, its effect on the extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis—vasculitis, rheumatoid nodules, and cardiovascular pathology. It discusses reasons for the lower effect of therapy and the possibilities of its correction, by increasing the dose of the agent or reducing an infusion interval.

Key words: infliximab, rheumatoid arthritis.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova balabanova@irramn.ru

В конце прошлого — первой декаде настоящего столетия произошли буквально революционные изменения в понимании как патогенеза, так и тактики лечения наиболее распространенного аутоиммунного хронического заболевания суставов — ревматоидного артрита (РА). Тем не менее остается открытым вопрос: когда и по какой причине взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов приводит к развитию заболевания, что считать точкой отсчета начала болезни?

Пациент обращается к врачу уже с клиническими проявлениями артрита, которые являются результатом нарушения баланса биологических молекул, ответственных за сохранение гомеостаза в организме человека. Для РА характерен перевес в сторону продукции провоспалительных цитокинов,

среди которых наиболее агрессивным является фактор некроза опухоли α (ФНО α). Спектр его влияния в организме человека достаточно широк: стимуляция выработки других провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, — молекул адгезии, острофазовых белков (СРБ, амилоидного); стимуляция неона ангиогенеза, синтеза остеокластов; формирование паннуса; синтез металлопротеаз и др. [1, 2].

Естественным явилось стремление исследователей создать препарат, блокирующий действие ФНО α . Первым таким препаратом, не потерявшим значение до настоящего времени, является инфликсимаб (Ремикейд) — химерное моноклональное антитело, состоящее из мышиного Ig вариабельного региона с антиФНО α специфичностью и человеческой Ig-константой IgG1-подкласса.

С начала применения инфликсимаба в клинической практике им пролечено более 1 млн пациентов, получены убедительные доказательства эффективности препарата при различной длительности и стадии РА, разработаны показания к его применению [3].

Одним из значимых исследований, посвященных эффективности инфликсимаба, является мультицентровое двойное слепое исследование, включавшее более 400 больных с активным РА, не отвечающих на стандартную базисную терапию (ATTRACT). Пациенты получали метотрексат (МТ) в сочетании с инфликсимабом в дозе 3 или 10 мг/кг массы тела на 0-й; 2-й и 6-й неделе, а затем каждые 4 или 8 нед в течение года. Анализ результатов годичного лечения только МТ и его комбинацией с инфликсимабом показал явное преимущество комбинированной терапии в отношении купирования не только активности процесса, но и деструкции суставов. Наблюдение за больными, продолжавшими терапию в течение 2 лет, показало, что у них сохранялся достигнутый клинический эффект. Снижение деструкции суставов по Sharp — van der Hajde было в конце наблюдения 0,5 при комбинированной терапии и 4,25 при монотерапии МТ [4]. Полученные данные позволили изменить взгляд на конечную цель терапии РА. В доантицитокиновую эру ревматологи могли лишь купировать воспаление, уменьшить боль. Сейчас ставится вопрос не только о замедлении деструкции суставов, но и об излечении РА, что может стать реальностью, если начать терапию в ранние сроки болезни. Это нашло подтверждение в указанном выше исследовании, в котором проанализированы результаты терапии у больных, страдающих РА не более 3 лет [5]. Оказалось, что комбинированная терапия инфликсимабом и МТ может предотвратить деструкцию суставов и сохранить их функцию. Эти результаты подтверждены и в исследовании ASPIPE [6]. Особое внимание привлекают данные исследования BeST, в котором сравнивали результаты лечения больных РА, не получавших ранее базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включенных в 4 схемы терапии: 1) монотерапия МТ с последующей монотерапией другими БПВП в случае неэффективности МТ; 2) подключение к МТ других БПВП при его неэффективности; 3) одновременный прием МТ, сульфасалазина и преднизолона; 4) комбинация МТ и инфликсимаба. Смену терапии проводили на основании оценки через 3 мес: при DAS $\geq 2,4$ либо повышали дозу препаратов, либо переводили больных на следующую ступень лечения; при DAS $\leq 2,4$ в течение ≥ 6 мес оставляли прежнюю терапию; при DAS $\leq 1,6$ в течение такого же периода антиревматическую терапию прекращали. Исходное состояние больных в группах было одинаковым: средний показатель DAS равнялся 4,4, HAQ — 1,4. Через 2 года выявлено достоверно более раннее наступление противовоспалительного эффекта, но самое главное заключалось в возможности отмены инфликсимаба и сохранении при этом достигнутого эффекта. В течение 5-летнего проспективного наблюдения из исследования выбыли 15; 27; 20 и 12 больных 1—4-й групп соответственно. Показатели HAQ в конце исследования составили в этих группах соответственно 0,64; 0,6; 0,63 и 0,45. Из этого следует, что при комплексной терапии МТ и инфликсимабом качество жизни улучшалось в большей степени. Через 5 лет ремиссия (DAS $< 1,6$) отмечена у 51; 45; 42 и 51% больных 1—4-й групп. Из когорты больных, исходно леченных МТ и инфликсимабом, у 58% стало возможным прекращение инфузий инфликсимаба;

18% — продолжили комбинированную терапию, у остальных из-за снижения эффекта возникла необходимость перехода на другую схему лечения. В первых трех группах из-за отсутствия эффекта минимум 3 БПВП 21; 5 и 11% пациентов в 1—3-й группах соответственно были переведены на комбинацию МТ и инфликсимаба. В итоге у 48% больных была достигнута ремиссия к концу срока наблюдения, причем у 19% — безлекарственная ремиссия. При этом у исходно леченных комбинацией МТ и инфликсимаба результаты были значительно лучше, чем в других группах [7].

Представляет интерес анализ результатов исследования BeST, целью которого явилось сравнение результатов в 4 группах больных с активным ранним РА с равными исходными данными [8]. Все пациенты получали МТ по 25 мг/нед, инфликсимаб по 3—10 мг/кг (повышение дозы было необходимо перед очередной инъекцией при DAS 28 $> 2,4$). Отсроченную терапию МТ и инфликсимабом получали 67 больных, а исходно — 117. У пациентов, изначально леченных МТ и инфликсимабом, отмечены более выраженное функциональное улучшение, меньшее рентгенологическое прогрессирование, при этом большее число больных могли отказаться от дальнейшей терапии инфликсимабом. Менее выраженный эффект в остальных трех группах объясняется тем, что за один и тот же период наблюдения (3 года) эти пациенты получили меньшую кумулятивную дозу препарата [8].

Замедление эрозивного процесса у больных РА, леченных моноклональными ФНО α , обусловлено тем, что блокирование антителами этого цитокина приводит к снижению не только функции, но и пролиферации остеокластов в присутствии RANKL (рецептора активации лиганда ядерного фактора κ B) [9].

Представляет интерес влияние инфликсимаба на внесуставные проявления РА, но, к сожалению, публикаций на эту тему крайне мало. Имеются данные, что инфликсимаб перспективен для лечения больных РА с васкулитом [10]. Однако ревматоидные узлы (РУ), которые считаются проявлением васкулита и входят в классификационные критерии РА, не регрессируют под влиянием антиФНО α [11]. Авторы объясняют это, во-первых, тем, что лекарство не проникает в узел из-за его гранулемоподобного строения, противоречит данным о том, что препарат активирует туберкулезную гранулему, и требуется тщательное обследование пациентов на туберкулез до начала терапии. Во-вторых, отсутствие влияния на РУ может быть связано с тем, что в длительно существующих узлах активный воспалительный процесс является терминальным и нечувствителен к противовоспалительным препаратам. И, в-третьих (наиболее вероятное объяснение), основной механизм образования РУ связан не с ФНО α , а со стимуляцией специфических субпопуляций макрофагов, экспрессирующих Fc α IIIa-рецептор (CD 16). Самоассоциирующиеся димерные комплексы IgG ревматоидного фактора (РФ) могут диффундировать в экстраваскулярное пространство, особенно в области механических травм и повторных микротравм. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что РУ обнаруживаются практически только у позитивных по РФ больных и что Fc α IIIa + макрофаги находят в области биомеханических стрессов и Fc IIIa-полиморфизм ассоциируется с нодулярной болезнью. Обсуждается роль мелких иммунных комплексов в патогенезе образования как РУ, так и других экстраартикулярных проявлений РА [12—14].

Если в отношении регрессии РУ роль инфликсимаба не доказана, то данные о его влиянии на кардиоваскулярные осложнения достаточно оптимистичны.

Установлено, что РА ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений со смертельным исходом, что позволяет считать их внесуставными проявлениями РА [15]. Имеются данные, что у больных РА, ответивших на антиФНО α -терапию в течение первых 6 мес, течение болезни значительно реже осложняется инфарктом миокарда (ИМ), чем в случаях неэффективности терапии [16]. По данным регистра CORRONA, снижение риска кардиоваскулярных осложнений при РА было значительным через 1 год лечения, но не через 6 мес [17]. Данные Британского регистра (BSRBR) указывают на уменьшение числа случаев ИМ у больных, ответивших на терапию антиФНО α в первые 6 мес, по сравнению с больными, получавшими классические БПВП [16]. Одним из объяснений этого может служить снижение ригидности артерий под влиянием блокады ФНО α [18].

Кроме того, показано, что под влиянием антиФНО α -терапии улучшаются показатели толщины интима—медиа каротидной артерии и распространенности атеросклеротических бляшек. По сравнению с популяцией, при РА активируется процесс атеросклероза. Полагают, что хроническое воспаление стимулирует атерогенез наряду с традиционными факторами риска — сахарным диабетом, курением, дислипидемией. Медиаторы воспаления из синови и, возможно, из других тканей активируют эндотелий сосудов, стимулируют лейкоциты, а также клетки гладкой мускулатуры, способствуя образованию бляшек или разрыву сосудистой стенки [19, 20].

Воспаление при РА и атерогенез связаны между собой. Это подтверждается тем, что БПВП способствуют снижению кардиоваскулярной смертности. Ингибиторы ФНО α сдерживают локальное воспаление в суставах путем снижения экспрессии молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, что сочетается со снижением уровня реактантов острой фазы воспаления [21]. Показано, что длительная терапия ингибиторами ФНО α позитивно влияет на липидный профиль при РА.

Аполипопротеин 1 (Apo1) — главный акцептор для холестерина во внепеченочных тканях. При РА уровень Apo1 и холестерина высокой плотности значительно выше у больных, ответивших на терапию БПВП, по сравнению с теми, у кого она была неэффективной [22]. Apo1 в больших количествах накапливается в воспаленной синови и синовиальной жидкости при РА, особенно в периваскулярной области, содержащей Т-клетки и макрофаги, что не выявляется в нормальных тканях или синови при РА в отсутствие воспаления. У больных с низким уровнем Apo1 отмечается больше системных воспалительных симптомов.

В ретроспективном исследовании [23, 24] показано, что у доноров ($n=1078$), у которых позднее развился РА ($n=79$), нарушение липидного профиля, особенно достоверное снижение уровня липидов высокой плотности, появилось по крайней мере за 10 лет до начала системного РА.

Установлено также, что изначально высокий уровень Apo1 является признаком хорошего ответа на терапию инфликсимабом, скорее всего за счет снижения уровня цитокинов. Биомаркером у больных, не ответивших на терапию, был PF 4, повышение активности которого имеет место в синовиальной жидкости при РА и в плазме при каждом васкулите [24]. PF 4 может повышать воспалительный ответ

нейтрофилов и моноцитов, что снижает эффективность антиФНО α -терапии [25].

Несмотря на выраженный клинический эффект при РА рекомендуемой FDA дозы инфликсимаба 3 мг/кг, необходимо подчеркнуть значение корректировки этой дозы в интервале 3—7,5 мг/кг, а также возможности сокращения интервала между инфузиями (инструкция по применению Ремикейда). Результаты ретроспективного анализа показали, что в среднем через 7 мес после начала терапии врачи повышали дозу инфликсимаба либо из-за уменьшения продолжительности эффекта при 2-месячном интервале, либо из-за снижения эффекта у 61 и 56% больных соответственно [26].

Аналогичные данные получены при анализе 16 исследований, включавших более 8000 пациентов [27].

Для изучения эффективности более высоких доз инфликсимаба проведено рандомизированное двойное слепое исследование с использованием доз 3 мг/кг ($n=71$) и 5 мг/кг ($n=69$) у пациентов, включенных в регистр ATTRA (Чехия) и имевших через 12 мес терапии инфликсимабом DAS 28 >2,6. В конце исследования (52 нед) уменьшение DAS 28 по сравнению с таковым на момент включения составило 0,67 и 0,65 (соответственно при дозе инфликсимаба 3 и 5 мг/кг), т.е. не получено значительных различий, как и по другим показателям: СОЭ, СРБ, числу воспаленных и болезненных суставов. Повышение дозы не приводило к учащению побочных эффектов, развитию серьезных инфекционных осложнений (зарегистрировано по 1 случаю туберкулеза с летальным исходом) [28].

В одной из последних публикаций, посвященной проблеме эскалации дозы инфликсимаба, R.F. Van Vollenhoven и соавт. [29] поддерживают вывод R. Pavelka и соавт. [28] об отсутствии значимых различий в конечных результатах при использовании дозы 3 или 5 мг/кг.

В то же время имеются противоположные мнения, свидетельствующие о необходимости наращивания дозы инфликсимаба при снижении эффекта стандартной дозы 3 мг/кг [30]. Больным активным рефрактерным к МТ РА добавляли к терапии инфликсимаб в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме. К 22-й неделе ответ по ACR 20, 50, 70 получен у 61,1; 34 и 14,1% больных соответственно и у 6,1% достигнута ремиссия. У пациентов (22%) с недостаточным ответом при использовании дозы 3 мг/кг к 22-й неделе в каждое последующее введение начиная с 30-й недели добавляли по 100 мг препарата. Между 30-й и 54-й неделями у пациентов, продолжавших получать дозу 3 мг/кг, ответ по ACR 20 и 50 возрос на 14 и 13% соответственно. У пациентов, находившихся на повышенной дозе, ответ по ACR 20 увеличился на 27%, а по ACR 50 — на 13%.

В исследовании RISING проведено сравнение эффективности и безопасности двух доз инфликсимаба (3 и 10 мг/кг) у больных РА, рефрактерных к МТ [31]. После введения 3 мг/кг на 0-й; 2-й и 6-й неделях пациенты были рандомизированы на 3 группы, получавшие инфликсимаб в дозе 3; 6 или 10 мг/кг каждые 8 нед с 14-й по 46-ю неделю. Улучшение по ACR к 54-й неделе отмечено у 51,3% больных при использовании дозы 3 мг/кг и у 58,3% — 10 мг/кг. У больных, у которых после 3 инфузий инфликсимаба в дозе 3 мг/кг не было эффекта, повышение дозы до 10 мг/кг дало значительно лучший результат. По данным E.W. St. Clair [6], эффект терапии возрастает и при укорочении интервала между инфузиями препарата.

Наращивание дозы инфликсимаба не приводило к учащению побочных эффектов, развитию серьезных инфекционных осложнений [29]. По данным P. Durez и соавт. [30],

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

серьезные побочные эффекты развились у 44 больных, которые получали дозу 3 мг/кг, и у 11 пациентов при повышении дозы на 100 мг. Причем при использовании стабильной дозы у 3 пациентов имел место летальный исход (у 1 — вследствие лейкоэнцефалопатии, у 1 — пневмонии и у 1 — причина неизвестна). В исследовании [31] различий в частоте побочных эффектов не выявлено (этот показатель составил 8; 9 и 6 при дозе 3; 6 и 10 мг/кг соответственно).

Метаанализ 18 рандомизированных исследований показал, что у 8800 пациентов, получавших рекомендованные дозы инфликсимаба, частота серьезных побочных эффектов не увеличилась [32].

По данным В. Van der Cruyssen и соавт. [33], 4-летняя выживаемость была сходной у пациентов, получавших классическую дозу препарата, и у тех, кому назначали повышенную дозу. Таким образом, при отсутствии эффекта или недостаточном эффекте стандартной дозы возможно увеличение дозы инфликсимаба.

Обсуждается вопрос о причинах снижения эффекта инфликсимаба: является ли это результатом формирования антител к нему либо недостаточной концентрации препарата в плазме?

В исследовании [34] показано, что только у 30% больных есть необходимость в повышении дозы препарата, у остальных пациентов начальная доза была эффективна. У больных с неэффективностью дозы 3 мг/кг был низкий уровень препарата в сыворотке, наличие же антител к препарату, по мнению авторов, не являлось основной причиной отсутствия эффекта, так как у большинства больных с их наличием получен положительный клинический ответ при повышении дозы.

Для клиницистов представляет интерес еще один вопрос — эффективно ли внутрисуставное введение инфликсимаба, позволяющее создать высокую концентрацию препарата непосредственно в воспаленном суставе и предотвратить таким образом его деструкцию? При использовании радиоизотопных меток (^{99}Tc) для определения антител, бло-

кирующих ФНО α в суставах, было показано, что меченые антитела хорошо визуализируются в суставах, в частности на скинтиграммах лучезапястных, пястно-фаланговых и II, III проксимальных межфаланговых суставов [35]. Однако РА, как правило, протекает в виде полиартрита, поэтому внутрисуставное введение моноклональных антител к ФНО α в один сустав вряд ли найдет широкое применение.

S.N. Nikos и соавт. использовали внутрисуставное введение препарата у 75 больных РА с моноартритом, резистентным к введению глюкокортикоидов. После локальной анестезии пациентам осуществляли 2 введения по 100 мг инфликсимаба с 24-часовым интервалом. У 4 больных получен хороший клинический результат: снижение уровня острофазовых показателей и уменьшение воспаления по данным магнитно-резонансной томографии. У 1 больного с полиартрикулярным течением РА не было эффекта, но инфузия препарата дала хороший результат. Единичные наблюдения не позволяют рекомендовать такую схему лечения РА [36].

Как должен действовать практикующий врач, если его пациент перестал отвечать на стандартную дозу инфликсимаба? Исходя из опубликованных данных, можно использовать как наращивание дозы инфликсимаба, так и укороченный интервал между инфузиями. РА — гетерогенное в клиническом отношении заболевание, что предполагает генетические особенности патогенеза и различную роль отдельных провоспалительных цитокинов в его развитии.

Таким образом, инфликсимаб — первый биологический иммуномодулирующий препарат, который начал использоваться в ревматологии. За 10 лет на самом высоком уровне доказательной медицины подтверждена его эффективность при лечении более чем 1 млн больных РА с разной давностью и активностью процесса. Мы коснулись далеко не всех вопросов, интересующих практикующих врачей. Однако с уверенностью можно сказать, что перемены, произошедшие в последние годы в лечении РА, существенно улучшают качество жизни больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. РМЖ 2008;16,24(334):1602—10.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Современные представления о патогенезе ревматоидного артрита. В кн.: Биологическая терапия в ревматологии. М., 2009;17—38.
3. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. 11):2—19.
4. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden I. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patient with RA treated with infliximab and methotrexate. Arthr Rheum 2004;50:1051—65.
5. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:149—55.
6. St. Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:3432—43.
7. Klarenbeek N.B., Guler-Yuksel M., van der Kooij S.M. et al. Clinical outcomes of four different treatment strategies in patients with recent-onset RA: 5-years results of the BeST-study. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. 11):187.
8. Van der Kooij S.M., Le Cessie S., Goekoop-Ruiterman Y.P. et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009 Jul;68(7):1153—8.
9. O'Gradaigh D., Ireland D., Bord S. et al. Joint erosion in RA: interaction between tumor necrosis factor alfa, interleukin 1 and receptor activator of nuclear factor kB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. Ann Rheum Dis 2004;63:354—9.
10. Unger L., Kayser M., Nijsslein H.G. Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab. Ann Rheum Dis 2003;62:587—8.
11. Baeten D., De Keyser F., Veys E.M. et al. Tumour necrosis factor alpha independent disease mechanisms in rheumatoid arthritis: a histopathological study on the effect of infliximab on rheumatoid nodules. Ann Rheum Dis 2004;63:489—93.
12. Tutuncu Z., Kavanaugh A., Zvaifler N. et al. Fcgamma receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. Arthr Rheum 2005;52:2693—6.
13. Kastbom A., Bratt J., Ernestam S. et al. Fcgamma receptor type IIIA genotype and response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2007 Feb;56(2):448—52.
14. Canete J.D., Snarez B., Hernandez M.V. et al. Influence of variants of Fc gamma receptors II A and III A on the ACR and EULAR responses to anti-tumor necrosis alfa therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1547—52.
15. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular

feature of rheumatoid arthritis? *Arthr Rheum* 2002;46:862—73.

16. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2007;56:2905—12.

17. Greenberg J., Lin S., Decktor D. et al. Association of duration of TNF antagonist treatment with reduction in cardio-vascular outcomes in RA patients. *Arthr Rheum* 2006;54(Suppl. 9):422.

18. Wong M., Oakley S.P., Young L. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1277—84.

19. Wijbrandts C.A., van Leuven S.I., Boom H.D. et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1316—21.

20. Morand E.F., Leech M., Bernhagen J. MIF — a new cytokine link between RA and atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discover* 2006;5:399—410.

21. Smeets T.J., Kraan M.C., van Loon M.E. et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthr Rheum* 2003;48:2155—62.

22. Park Y.B., Choi H.K., Kim M.Y. et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002;113:188—93.

23. Van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184—8.

24. Yamamoto T., Chikugo T., Tanaka Y. Elevated plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with rheumatic disorders and cutaneous vasculitis. *Clin Rheumatol* 2002;21:501—4.

25. Trocme C., Marotte H., Baillet A. et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1328—33.

26. Stern R., Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1538—45.

27. Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernandez-Cruz B. et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:529—32.

28. Pavelka R., Jarosova K., Suchy D. et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1285—89.

29. Van Vollenhoven R.F. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1237—9.

30. Durez P., van den Bosch F., Corluy L. et

al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatol* 2005;44:465—8.

31. Takenchi T., Miyasaka N., Inoe K. Impact of trough serum level or radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from RISING study. *Mod Rheumatol* 2009;19:478—87.

32. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136—45.

33. Van der Cruyssen B., Westhoven R., Durez P. et al. Tapering infliximab dosage after temporary dose increase does not effect treatment survival in an established RA population. *Ann Rheumat Diseases* 2007;66(Suppl. 11):193—4.

34. Rahman M.U., Strusberg I., Gensens P. et al. Double-blinded in infliximab dose escalation in patients with Rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1233—8.

35. Barrera P., Oyen W.J., Boerman O.C. et al. Scintigraphic detection of tumour necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:825—8.

36. Nikas S.N., Temekonidis T.I., Zikou A.K. et al. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:102—3.

Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения

Ю.А. Олюнин

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Прогрессирование ревматоидного артрита (РА) приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированию необратимых изменений, а также нарушению восприимчивости к проводимой терапии. Наиболее благоприятные условия для лечения имеются в самом начале болезни у тех пациентов, которым базисная противовоспалительная терапия ранее не проводилась. Поэтому весьма актуально решение практических вопросов оказания медицинской помощи больным на ранней стадии РА. При достоверном РА или реальной угрозе его развития необходимо как можно раньше решить вопрос о назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). На первом этапе лечения предпочтение обычно отдается традиционному БПВП. До недавнего времени золотым стандартом лечения таких пациентов был метотрексат (МТ). Однако в последних рекомендациях АКР по использованию биологических и небологических БПВП предлагается использовать на выбор МТ или лефлуномид (ЛФ). Назначение ЛФ по стандартной схеме с применением насыщающих доз позволяет создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови уже в течение 1-й недели лечения и добиться отчетливого клинического улучшения в течение 1-го месяца. Поэтому ЛФ действует гораздо быстрее, чем другие традиционные БПВП, и может представлять особый интерес для лечения раннего РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, лефлуномид, метотрексат.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин yuryaolyunin@yandex.ru