

Инфликсимаб (Ремикейд): возможности в лечении ревматоидного артрита

Н.В. Чичасова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

В статье рассматриваются возможности подавления активности и прогрессирования ревматоидного артрита (РА) при использовании инфликсимаба. Обсуждается место инфликсимаба в лечении больных на ранней и развернутой стадии РА с учетом современных международных рекомендаций.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, инфликсимаб.

Контакты: Наталия Владимировна Чичасова kafedraRheum@yandex.ru

INFLIXIMAB (REMICADE): POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

N.V. Chichasova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the possibilities of suppressing rheumatoid arthritis (RA) activity and progression in the use of infliximab. It discusses its place in the treatment of patients with early- and extended-stage RA with regard to the current international recommendations.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, infliximab.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedraRheum@yandex.ru

Эффективность инфликсимаба (ИФ, Ремикейд) моноклонального химерного (в молекуле 25% мышинового белка) антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО α) при ревматоидном артрите (РА) и других ревматических заболеваниях, в том числе серонегативных спондилоартропатиях (болезни Бехтерева и псориатической артропатии [1, 2] при болезни Крона [3]), системных васкулитах [4], ювенильном артрите [5], СКВ и дермато-, полимиозите [6, 7], а также в лечении вторичного амилоидоза [8] в настоящее время хорошо изучена.

ФНО α – один из наиболее важных цитокинов в патогенезе РА и других воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Повышение его продукции приводит к увеличению уровня других провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ 1, 6 и др.), прохождение которых через печень вызывает повышение концентрации СРБ, фибриногена и других протеинов, отражающих интенсивность воспалительного процесса, и снижение уровня альбумина, трансферрина. Молекулярный механизм провоспалительного действия ФНО α определяется связыванием фактора транскрипции NF κ B, что приводит к пролиферации синовиальной ткани, привлечению лейкоцитов в зону воспаления, выбросу агрессивных металлопротеаз, активации остеокластов [9].

Показано также, что, помимо непосредственного связывания ФНО α , Ремикейд способен существенно снижать содержание ИЛ 6 при РА [10]. Подавление ИФ биологической активности ИЛ 6 сопровождается угнетением пролиферации активированных В-лимфоцитов и синтеза иммуноглобулинов, а также противовоспалительным действием за счет влияния на активацию молекул адгезии и хемотаксиса лейкоцитов одновременно со снижением активности си-

новиальных фибробластов и остеокластов, лежащей в основе деградации хряща и резорбции костной ткани. Кроме того, известно, что ИФ снижает содержание «наивных» В-лимфоцитов в циркулирующей крови при РА [11].

Важнейшие биологические эффекты ФНО приведены в табл. 1 (цит. по [12]) [13–16]. Наиболее эффективно блокирование ФНО α моноклональным антителом. Препарат с таким механизмом действия – ИФ (Ремикейд) – с успехом применяется в течение последних лет за рубежом и в России. Тактика лечения больных РА и место ингибиторов ФНО α в терапии РА активно обсуждаются.

В настоящее время основное внимание уделяется разработке стратегии лечения больных РА как в ранней, так и в развернутой стадии. В 2002 г. были опубликованы рекомендации ACR по ведению больных РА [17] (рис. 1, 2). В них впервые выделены обязанности врача первичного звена: ранняя диагностика, оценка исходной активности РА и структурных повреждений, определение прогноза. Лечение в соответствии с рекомендациями ACR 2002 г. начинают с обучения больного и последующего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Во всех современных рекомендациях указано, что тактика ведения больного РА зависит от адекватности (или неадекватности) терапии. Таким образом, перед клиницистом стоят три основные тактические задачи: выбор препарата, оценка адекватности лечения на всех этапах и своевременная его коррекция.

Последние рекомендации ACR (2008) [18] по лечению больных РА БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) включают в себя характеристику основных параметров, которые следует учитывать при назначении препаратов.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. Биологические эффекты ФНО α

Мишень	Эффект
Клетки сосудистого эндотелия	Усиливает экспрессию молекул адгезии (ICAM 1, VCAM 1, E-селектин). Стимулирует ангиогенез, синтез тканевого фактора и подавляет синтез тромбомодулина; нарушение антикоагулянтной активности эндотелия
Лимфоциты	Усиливает взаимодействие CD 40 с CD 40-лигандом
Дендритные клетки	Способствует созреванию клеток и их миграции из нелимфоидных органов во вторичные лимфоидные органы
Нейтрофилы, тромбоциты	Индуктирует их активацию
Фибробласты, синовиоциты	Индуктирует их пролиферацию
Провоспалительные цитокины	Индуктирует синтез ИЛ 1, 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора
Провоспалительные хемокины	Индуктирует синтез RANTES, ИЛ 8, MIP 1, MCP 1
Другие провоспалительные медиаторы	Индуктирует синтез ПГЕ 2 (ЦОГ 2-зависимый механизм), лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, оксида азота и реактивных форм кислорода
Металлопротеиназы	Индуктирует синтез коллагеназы, желатиназы, стромелизина
Другие эффекты	Усиливает боль, индуцирует кахексию, лихорадку, мобилизует кальций из костей, модулирует апоптоз

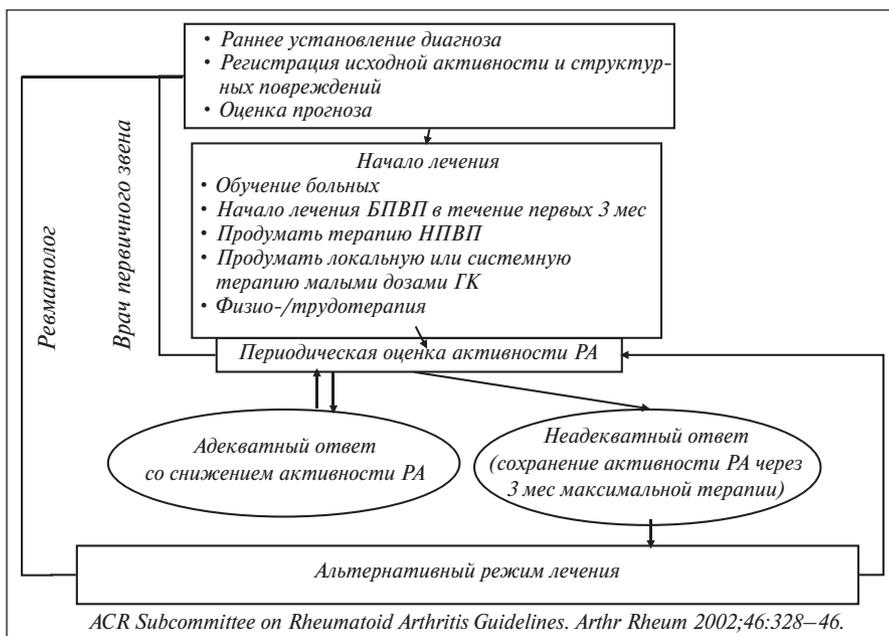


Рис. 1. Рекомендации ACR по лечению РА. Диагностика и главные цели лечения

1. Длительность РА: <6 мес (ранний РА), 6–24 мес (средняя продолжительность РА) и >24 мес (устоявшийся, длительный РА).

2. Активность болезни, которую определяют с помощью различных индексов (табл. 2, 3).

3. Наличие прогностически неблагоприятных признаков: активный РА с большим числом болезненных и припухших суставов; эрозии на ранней стадии болезни; повышение уровня РФ и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [19, 20], СОЭ и/или СРБ [21, 22].

Отбор больных для назначения ГИБП является важным вопросом. Во всех современных рекомендациях указано, что ГИБП назначают при неадекватном ответе на БПВП, в большинстве стран Европы показанием для применения ГИБП является неэффективность (или недостаточный эф-

фект) двух БПВП в течение 6 мес (одним из них должен быть метотрексат – МТ), в некоторых странах – первого БПВП. Неадекватным или недостаточным считаются: 1) эффект терапии по критериям ACR <50% или сохранение умеренной активности РА по DAS 28 (3,2–5,1); 2) появление более двух новых эрозий за 12 мес даже при снижении активности РА до низкой; 3) нарастание титров серологических тестов (РФ, АЦЦП).

До последнего времени при проведении клинических исследований и в реальной практике использовали два метода оценки эффекта терапии: критерии EULAR [23] и критерии ACR [24]. Во время 11-го Ежегодного рабочего совещания (2009) [25], которое было посвящено достижениям в области целенаправленной терапии (11th Annual Workshop on Advances in Targeted Therapies), ревматологами ряда университетов Европы, Северной и

Южной Америки, Австралии и Азии были выработаны обновленные положения о применении ГИБП. Группа экспертов пришла к заключению, что критерии эффективности терапии ACR нецелесообразно использовать при проведении клинических исследований или при длительном наблюдении больных. Предложены следующие валидизированные количественные показатели:

- 1) индексы DAS;
- 2) упрощенный индекс активности болезни – Simplified Disease Activity Index (SDAI) [26];
- 3) индекс клинической активности болезни – Clinical Disease Activity Index (CDAI) [27];
- 4) индекс нарушений дееспособности из опросника для быстрой оценки состояния здоровья (RAPID) – Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI);

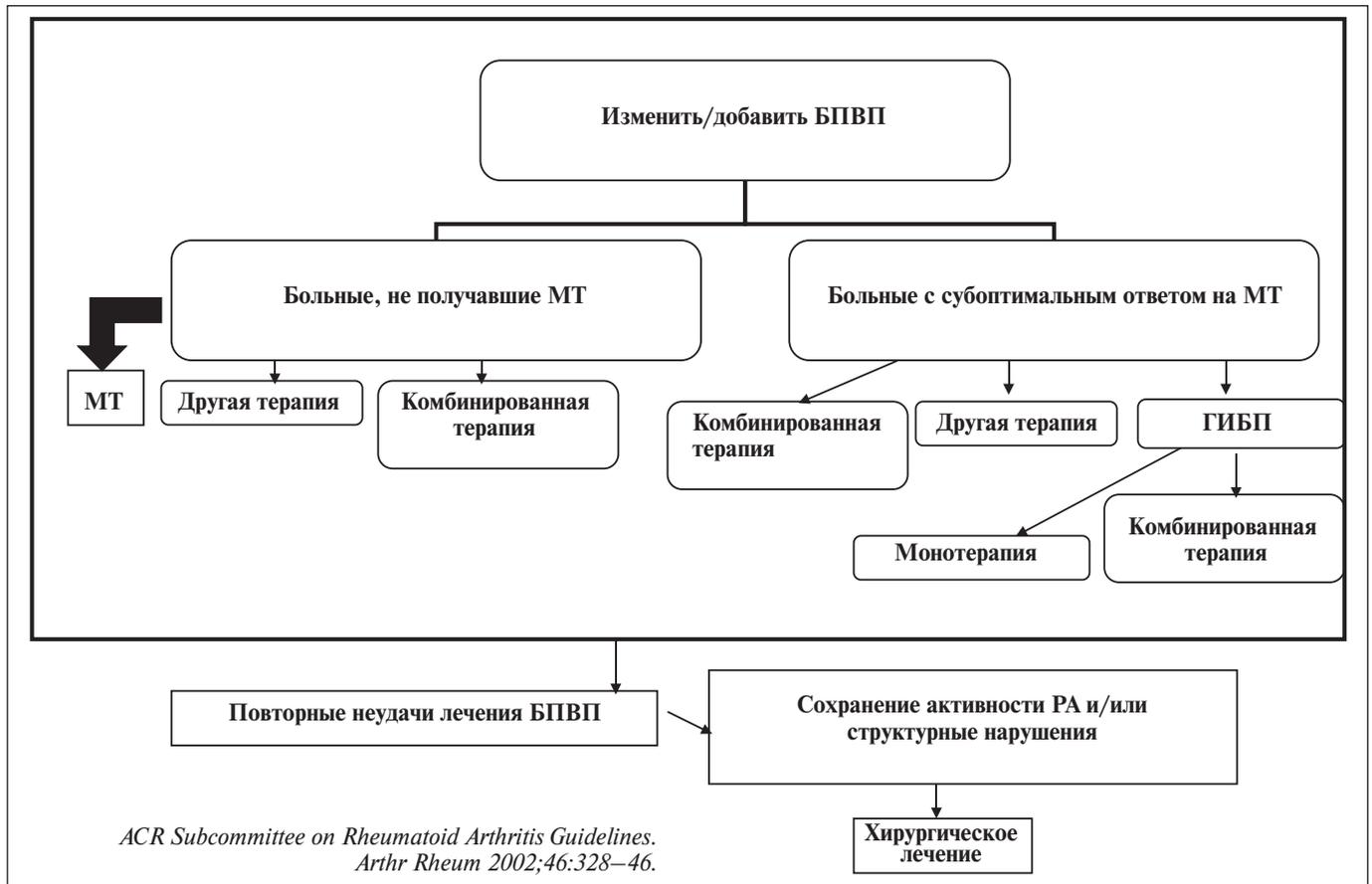


Рис. 2. Рекомендации ACR по лечению РА. Рекомендуемая стратегия после неудачи начальной терапии

5) визуальные аналоговые шкалы (ВАШ) или шкалы Likert для глобальной оценки эффективности терапии, боли пациентом или для глобальной оценки эффективности терапии врачом, другие валидизированные показатели оценки боли для контроля индивидуального лечения;

- 6) счет числа болезненных и/или припухших суставов;
- 7) лабораторные показатели (СРБ, СОЭ, РФ, АЦЦП).

Врач должен оценивать реакцию пациента на лечение с помощью одного из трех первых указанных выше показателей (см. табл. 2) и остальных методов, что позволяет определить изменение в течении болезни у конкретного пациента на каждом этапе наблюдения. Эффективность терапии ИФ оценивают на 12–24-й неделе лечения, при достижении хорошего или умеренного эффекта по критериям EULAR [23].

Количественная оценка прогрессирования деструктивных изменений в мелких суставах трудоемка и требует специального обучения. Однако клиницист вполне может зарегистрировать появление новых эрозий на рентгенограммах, которые выполняют в процессе динамического наблюдения.

Таким образом, если назначение БПВП не дало результата, следует использовать комбинированную терапию БПВП с ГИБП. Согласно рекомендациям EULAR 2010 г. [28] в этих случаях применяют ингибиторы ФНО α.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) была показана высокая эффективность ИФ у больных с длительностью РА 8–10 лет [29–35]. Как известно, ИФ назначают в виде инфузий [36] в

дозе 3–5 мг/кг. Инфузии проводят по стандартной схеме на 0, 2, 6-й неделе и далее каждые 8 нед. Доза 3 мг/кг эффективна у большинства пациентов.

ИФ подавляет как проявления активности РА, так и прогрессирование структурных изменений в суставах кистей и стоп [37]. Эффект ИФ проявляется очень быстро [38], чаще всего уже в первые 24–48 ч [39]. Через 2–4 нед отмечается достоверное уменьшение клинических параметров активности и уровня острофазовых белков [31–33]. В течение следующих 12–24 нед эффект нарастает, после чего решается вопрос о необходимости коррекции терапии.

У части больных может отмечаться первичная неэффективность анти-ФНО α-терапии [29, 40, 41]. Отсутствие эффекта частично связывают с возникновением антител к ингибиторам ФНО α, хотя имеются пациенты, не ответившие на такую терапию и не имеющие нейтрализующих антител [42]. По данным G.M. Bartelds и соавт. [43], у 16% больных, не ответивших на лечение ИФ, нейтрализующие антитела не выявлялись. Интересно, что при появлении нейтрализующих антител к ИФ более часто формируются и антитела к другому ингибитору ФНО α – адалимумабу [43]. Поэтому при первичной неэффективности ИФ возможно назначение другого ингибитора ФНО α либо ГИБП с другим механизмом действия (ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт), что предпочтительнее [44].

При вторичной неэффективности, т. е. уменьшении эффективности препарата в ходе лечения, следует оценить ряд факторов:

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 2. Индексы для оценки активности РА

Параметр	Индекс			
	СДАИ	SDAI	DAS	DAS 28
Число припухших суставов	0–28	0–28	0–44	0–28
Число болезненных суставов	0–28	0–28	0–53	0–28
Острофазовые параметры	СРБ, mg/dl 0–10	–	СОЭ, lg 0,23–1,51	СОЭ, lg 0,49–3,22
Оценка активности РА больным	ВАШ, см	ВАШ, см	–	–
Оценка активности РА врачом	ВАШ, см	ВАШ, см	–	–
Подсчет	Подсчет не сразу из-за СРБ	Подсчет сразу	Подсчет не сразу из-за СОЭ	Подсчет не сразу из-за СОЭ
Ранг (минимальное–максимальное значения индекса)	0,1–86	0–76	0,23–9,87	0,49–9,4

Таблица 3. Методы оценки активности РА*

Метод	Ранг	Активность РА		
		низкая	умеренная	высокая
DAS 28	0–9,4	≤3,2	>3,2≤5,1	>5,1
SDAI	0,1–86,0	≤11	>11≤26	>26
СДАИ	0–76	≤10	>10≤22	>22
RADAI	0–10	≤2,2	>2,2≤4,9	>4,9
PAS/PASP	0–10	≤1,9	>1,9≤5,3	>5,3
RAPID	0–30	≤6	>6≤12	>12

Примечание. * – методы для подсчета разных индексов см.: <http://www.interscience.wiley.com/jpages/0004-3591:1/suppmat/index.html>. PAS (Patient Activity Scale) – шкала активности по оценке больного; RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data) – индекс рутинного исследования больным.

1) получает ли больной ИФ (Ремикейд) в строгом соответствии с инструкцией;

2) получает ли больной терапию МТ регулярно и в достаточной дозе (20–30 мг/м² в неделю);

3) не совпадает ли назначение Ремикейда с отменой глюкокортикоидов (ГК). Синдром отмены может обусловить ухудшение состояния;

4) нет ли чрезмерной физической нагрузки на пораженные суставы в результате быстрого наступления эффекта.

Тем не менее эффект ИФ у большинства пациентов развивается быстро и сохраняется длительно. По данным Бельгийского регистра, через 4 года лечения ИФ препарат был отменен из-за отсутствия эффекта только у 13% больных РА [45], а через 7 лет – у 24% (рис. 3) [46]. При этом через 7 лет непрерывного применения ИФ у 45,5% больных регистрировалась ремиссия. По данным разных авторов (табл. 4), от 46 до 75% больных продолжают принимать ИФ 2 года.

Однако в связи с уменьшением эффекта при лечении ИФ у части больных (в 15% случаев это может быть связано с появлением нейтрализующих антител) следует рассмотреть возможность изменения терапии. Для усиления эффекта используют два варианта повышения дозы препарата: увеличение количества препарата в 1 инфузии либо уменьшение промежутков между инфузиями. В исследо-

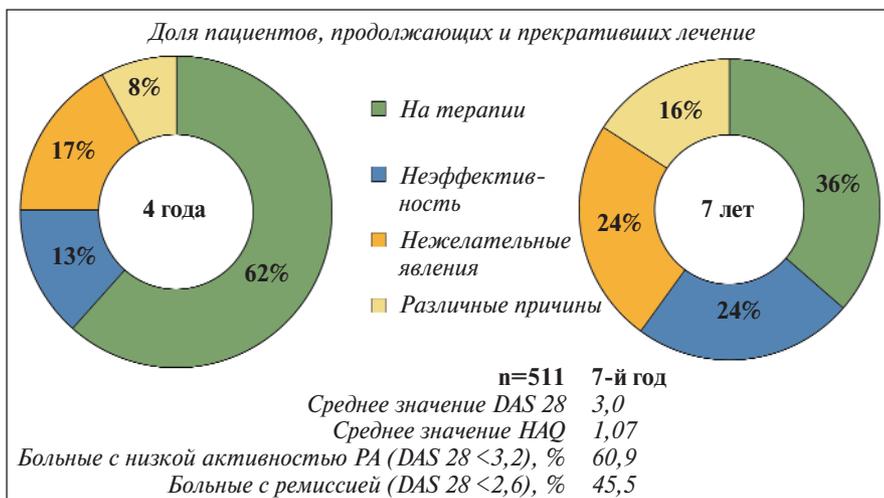


Рис. 3. К 7 годам терапии каждый 3-й пациент продолжал успешное лечение ИФ (по данным Бельгийского регистра)

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

вании ATTRACT было показано [47], что эффект ИФ прямо коррелирует с концентрацией препарата в сыворотке крови (рис. 4). Фармакокинетическая модель, построенная на данных исследования ATTRACT, подтвердила, что сокращение интервала между инфузиями повышает уровень ИФ в сыворотке лучше, чем простое повышение дозы на 100 мг. Поэтому данный подход следует избрать в качестве стратегии модификации дозы с целью повышения числа больных, ответивших на терапию ИФ.

В последних рекомендациях EULAR 2010 г. [28] особо обсуждается тактика ведения больных РА с тяжелым началом болезни и наличием прогностически неблагоприятных факторов, в частности большого количества болезненных и воспаленных суставов; эрозий в мелких суставах кистей и стоп на ранней стадии; высоких титров РФ и/или АЦЦП, повышения СОЭ и/или уровня СРБ. В соответствии с этими рекомендациями у больных без прогностически неблагоприятных признаков при отсутствии должного эффекта МТ можно использовать другие БПВП в виде монотерапии или в комбинации, а при наличии прогностически неблагоприятных факторов присоединять ГИБП. Действительно, имеются данные, что терапевтическая стратегия «step-up» (присоединение второго БПВП при недостаточном эффекте первого БПВП) увеличивает эффект терапии [48, 49]. Недавно опубликованы данные исследования Swefot [50]. У пациентов с ранним РА, у которых не удалось достичь низкой активности РА (258 из 487 больных), сравнивались добавление к МТ либо сульфасалазина и гидроксихлорохина (130 больных), либо ИФ (128 больных). Первичной конечной точкой считалось достижение хорошего ответа на терапию по критериям EULAR через 12 мес. Первичные конечные точки были достигнуты у 32 из 130 больных, рандомизированных в группу сульфасалазина и гидроксихлорохина (25%) и у 50 из 128 пациентов, рандомизированных в группу ИФ (39%; отношение рисков составило 1,59 [95% ДИ 1,10–2,30], $p=0,0160$). Данные этого исследования свидетельствуют о том, что у больных с ранним РА при неуспешной терапии МТ добавление антагониста ФНО α к МТ клинически

Таблица 4. Число больных, продолжающих терапию ИФ через 1 и 2 года

Авторы	Всего	Число больных, %	
		через 1 год	через 2 года
M. Flendrie, 2003	120	58	–
P. Geborek, 2002	135	–	75
D. Wendling, 2005	41	74	67
R. Maini, 2004	428	73	–
M. Ostergaard, 2006	378	70	–
Y. Yazici, 2006	1632	–	50
O. Brocq, 2007	104	–	46

Примечание. Более половины больных продолжают лечение ИФ >2 лет.

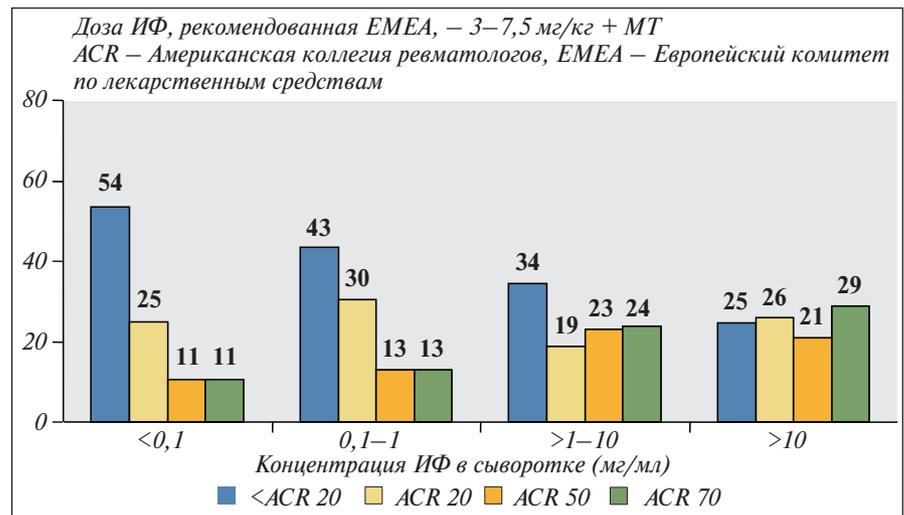


Рис. 4. Чем выше концентрация ИФ в сыворотке, тем лучше ответ по критериям ACR [47]

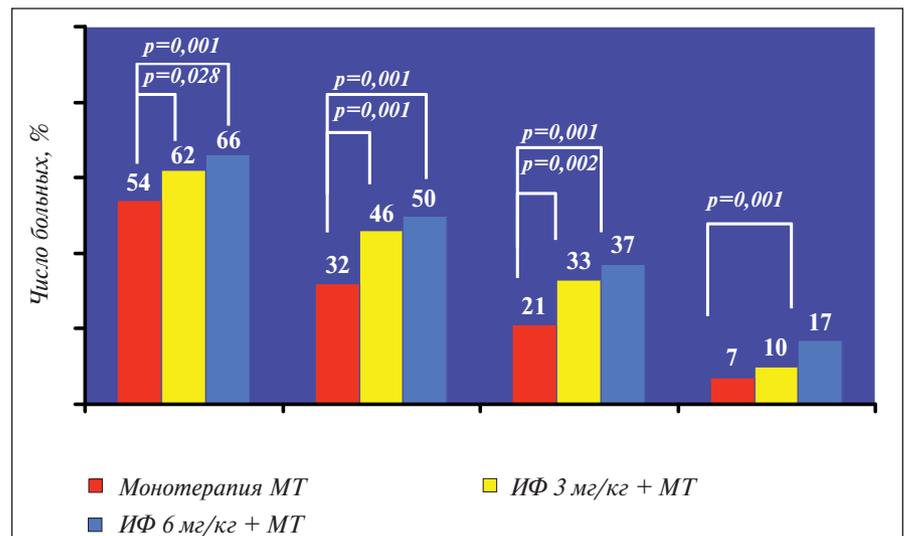


Рис. 5. Эффект комбинированной терапии ИФ, по данным исследования ASPIRE [52] (n=363)

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 5. Многофакторный анализ для выявления быстропрогрессирующего РА (по результатам исследования ASPIRE) [51]

Исходный уровень СРБ и СОЭ	MT+ плацебо (M, SD)	ИФН + MT (M, SD)	p
Высокий: СРБ >0,8 мг% или СОЭ >15–20 мм/ч (м/ж)	4,71 SD 10,69 (n=152)	0,63 SD 6,76 (n=401)	<0,001
Высокий: СРБ >0,8 мг% СОЭ >15–20 мм/ч (м/ж)	3,03 SD 8,68 (n=77)	0,26 SD 4,27 (n=207)	0,003
Нормальный: СРБ <0,8 мг% СОЭ <15–20 мм/ч (м/ж)	1,81 SD 7,27 (n=49)	0,21 SD 3,18 (n=101)	Н. д.

Примечание. Н. д. – различия не достоверны.

более эффективно, чем добавление традиционных БПВП.

У больных с ранним РА при наличии прогностически неблагоприятных факторов можно начинать терапию сразу с комбинации MT + ГИБП. В ряде РКИ подтверждается преимущество раннего назначения комби-

нации ИФ + MT перед монотерапией MT. При лечении больных с ранней стадией РА (исследование ATTRACT) [51] показано достоверно большее подавление активности РА при добавлении ИФ к MT по сравнению с монотерапией MT.

В международном многоцентровом РКИ ASPIRE (Active Controlled Study of Patients receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) [49], включившем 1049 больных активным РА с длительностью болезни >3 мес и <3 лет, также показано отчетливое преимущество комбинации ИФ + MT в подавлении актив-

ности и прогрессирования РА по сравнению с лечением только MT (рис. 5). У больных с умеренной и высокой активностью при раннем РА (<3 лет) отмечено:

- подавление прогрессирования: сохранение отсутствия эрозий при счете 0 к началу терапии и обеспечение отсут-

Таблица 6. Противопоказания к назначению ГИБП

Орган, система	Абатацепт	Ингибиторы ФНО α	Ритуксимаб
Инфекционные болезни и пневмонит			
Острые серьезные бактериальные инфекции, требующие назначения антибиотиков	x	x	x
Инфекции верхних дыхательных путей с температурой тела >37,5 °C	x	x	x
Инфицированные повреждения кожи	x	x	x
Латентный ТБ до начала лечения или активный ТБ до окончания стандартного курса лечения	x	x	x
Активная грибковая инфекция	x	x	x
Сердечно-сосудистые заболевания			
Умеренная/тяжелая ЗСН (III–IV класс) и фракция выброса левого желудочка < 50%		x	—
Гепатобилиарная система			
Острый гепатит В/С вирусной этиологии	x	x	x
Хронический гепатит В у получающих терапию:		x	
класс А по критериям Child-Turcotte	x	x	—
класс В/С по критериям Child-Turcotte	—	—	—
Хронический гепатит В у не получающих терапию:		x	—
класс А по критериям Child-Turcotte	x	—	x
класс В/С по критериям Child-Turcotte	—	x	—
Хронический гепатит С у получающих терапию:		x	—
класс А по критериям Child-Turcotte	x	x	—
класс В/С по критериям Child-Turcotte	x	x	—
Хронический гепатит С у не получающих терапию:		—	—
класс А по критериям Child-Turcotte	—	—	—
класс В/С по критериям Child-Turcotte	—	—	—

Примечание. ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ТБ – туберкулез. Критерии повреждения печени Child-Turcotte базируются на бальной оценке уровня альбумина, асцита, уровня общего билирубина, протромбинового времени, энцефалопатии. У больных с изменениями класса С (счет баллов ≥10) прогноз на годичную выживаемость – около 50%, у больных с изменениями класса А или В прогноз на 5-летнюю выживаемость – 70–80%.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

вия прогрессирования при наличии эрозий к началу терапии;

- выраженный эффект по критериям ACR 50, ACR 70, ACR 90 (сохранение ACR 70 ≥ 6 мес);

- более выраженное (по данным предварительного анализа) подавление предикторов повышенного риска прогрессирования деструкции Ремикейдом, чем при монотерапии МТ.

Данные этого исследования позволили выделить прогностически неблагоприятные факторы, при наличии которых лечение МТ не сдерживает появление новых эрозий: исходное число эрозий (в модификации D. van der Heijde) > 2,6; исходный уровень СРБ > 0,6 мг/дл; исходный уровень СОЭ > 28 мм/ч (по Вестергрену) и исходное число припухших суставов > 3. Многофакторный анализ [53] показал, что даже при нормальном уровне СОЭ и СРБ лечение МТ не позволяет уменьшить риск прогрессирования РА до низкого. А комбинация Ремикейд + МТ снижает риск прогрессирования до низкого независимо от исходного уровня острофазовых показателей (табл. 5).

Далее была разработана матричная модель предикторов риска быстрого прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп [54] с оценкой четырех показателей: числа припухших суставов, СОЭ, СРБ и РФ. В соответствии с этой моделью монотерапия МТ при раннем РА может оказаться эффективной (риск быстрого прогрессирования < 10%) при ограниченном суставном поражении, нормальном уровне СРБ и нормальном уровне или низких титрах РФ (рис. 6). В остальных случаях даже на ранних стадиях болезни надежное подавление прогрессирования деструкции возможно только при комбинации МТ + ГИБП.

Раннее использование комбинации БПВП + ГИБП для профилактики деструкции и связанной с ней необратимой утраты функции у больных РА продиктовано экономическими условиями. Во многих странах лечение ГИБП (обычно биологическую терапию начинают с ингибиторов ФНО α) назначают на ранней стадии РА при устойчиво высокой активности болезни и факторах плохого прогноза. Нет доказательств преимуществ какого-либо блокатора ФНО α (уровень доказательности А и В) [55], как и какого-либо ГИБП, по сравнению с другими (рис. 7) [44, 56].

*ASPIRE: больные, не получавшие ранее базисной терапии, ранний РА.
ЧПС – число припухших суставов*

		ИФ + МТ			Монотерапия МТ				
		<10	10–20	>20	<10	10–20	>20		
Оценка ЧПС по 28 суставам	>17	8	11	14	33	40	47	3	СРБ, мг%
	10–17	8	10	13	31	38	45		
	<10	7	9	12	29	35	42		
	>17	6	8	10	17	22	27	0,6–3	
	10–17	6	7	10	16	20	25		
	<10	5	7	9	15	19	23		
	>17	4	6	8	8	11	14	<0,6	
	10–17	4	5	7	7	10	12		
<10	4	5	6	7	9	11			
		<80	80–200	>200	<80	80–200	>200		
		Уровень РФ, Ед/мл			Уровень РФ, Ед/мл				

Риск быстропрогрессирующего РА

	<10%		20–30%
	10–20%		30–40%
	>40%		

Рис. 6. Матричная модель предсказания быстропрогрессирующего РА

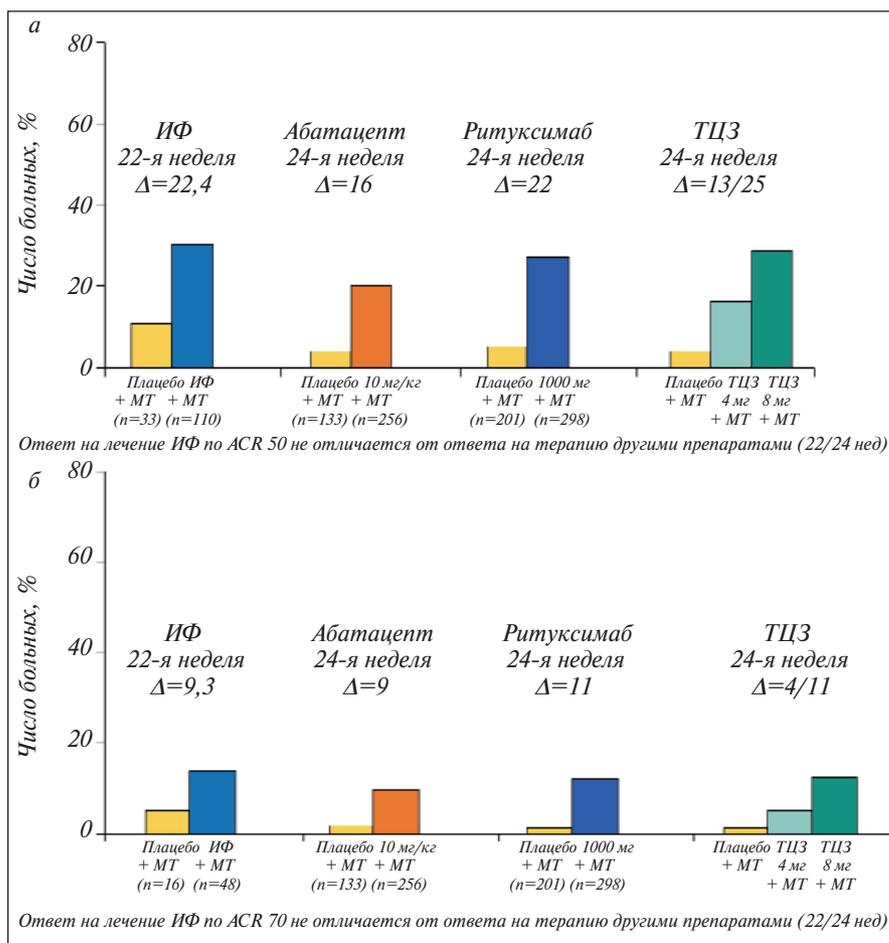


Рис. 7. Ответ на лечение ИФН по ACR 50 (а) и ACR 70 (б). ТЦЗ – тоцилизумаб

Лечение ИФ достаточно хорошо переносится большинством больных. Наиболее серьезную проблему представляют инфекционные осложнения. В табл. 6 приведены основные противопоказания к назначению ГИБП. Серьезные ба-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

ктериальные инфекции при лечении блокаторами ФНО α развиваются с частотой 0,07–0,09/пациентов-год по сравнению с 0,01–0,06/пациентов-год при использовании только синтетических БПВП. В ряде исследований показано, что риск развития серьезных инфекций кожи, мягких тканей и суставов может быть выше в первые 6 мес лечения и, возможно, увеличивается у пожилых пациентов (уровень доказательности D, C) [55]. Предшествующая или сопутствующая терапия ГК также увеличивает риск развития инфекционных осложнений (категория доказательности B) [55]. Лечение блокаторами ФНО α повышает заболеваемость туберкулезом (ТБ) или риск активации латентного ТБ (риск также увеличивается при использовании ГК). Клинические проявления ТБ могут быть атипичными. Тщательный скрининг пациентов на наличие латентного ТБ перед назначением ГИБП снижает риск развития туберкулезной инфекции [55]. Следует проводить обследование пациентов и на наличие вирусного гепатита. Как указано в Консенсусе по применению биологических препаратов 2009 г. [55], безопасность длительного применения ингибиторов ФНО α у больных с хроническим вирусным гепатитом (гепатит В, С) не изучена. В некоторых наблюдательных исследованиях сообщается об отсутствии увеличения токсичности при ге-

патите С (например, нарастании концентрации печеночных функциональных тестов и уровня вируса) при лечении ингибиторами ФНО α [57, 58], и в одном контролируемом исследовании показано уменьшение выраженности симптомов гепатита на фоне лечения этанерцептом [59]. При гепатите В все три ингибитора ФНО α вызывают нарастание клинических и лабораторных проявлений гепатита [60].

При оценке риска развития лимфомы отмечен равный риск у пациентов, получающих и не получающих анти-ФНО α -терапию [60]. Частота лимфом увеличивается при хронических воспалительных заболеваниях. При РА риск лимфом (особенно неходжкинских) увеличивается в 2–5 раз по сравнению с таковым в общей популяции [61]. Таким образом, сохранение активности РА в большей степени приводит к нарастанию частоты лимфом, чем противовоспалительная терапия. Нет убедительных данных и об увеличении риска развития форм солидного рака при использовании блокаторов ФНО α [55].

Таким образом, терапия ИФ эффективна на любой стадии РА (подавление активности и торможение прогрессирования), дает лучшие результаты, чем использование БПВП либо в виде монотерапии, либо в комбинации, хорошо переносится.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Brandt J., Haibel 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.
2. 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.
3. D'Haens G., van Deventer S., van Hogenaz R. et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-TNF antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastrointest* 1999;116:1029–34.
4. Bartolucci P., Ramanoclina J., Cohen O. et al. Efficacy of the anti-TNF- α antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatol* 2002;41:1126–32.
5. Honkanen V.E.A., Tynjala P., Vahasalo P. et al. Infliximab in juvenile arthritis: 1-year follow-up. *ACR 66th Annual Scientific Meeting*. New Orleans, 2002;1272.
6. Aringer M., Graninger W.B., Steinger G. et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor blockade in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2004;50:3161–9.
7. Labioche I., Liozon E., Weshler B. et al. Refractory polymyositis responding to infliximab; extended follow-up. *Rheumatol* 2004;43:531–2.
8. Gottenberg J.-E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides. A follow-up report to tolerability and efficacy. *Arthr Rheum* 2003;48:2019–24.
9. Ritchlin C.T., Haas-Smith S.A., Li P. et al. Mechanisms of TNF- α and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:821–31.
10. Charles P., Elliott M.J., Davis D. et al. Regulation of Cytokines, Cytokine in Rheumatoid Arthritis Following Anti-TNF- α Therapy Inhibitors, and Acute-Phase Proteins. *J Immunol* 1999;163:1521–8.
11. Souto-Carneiro M., Mahadevan V., Takada K. et al. Alterations in Peripheral Blood Memory B Cells in Patients with Active Rheumatoid Arthritis are Dependent on the Action of Tumor Necrosis Factor. *Arthr Res Ther* 2009;11:84.
12. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005;5.
13. Machaul K.L., Chartain N., Lark M. et al. Differential effects of IL-1 and TNF alpha on the expression of stromelisin, collagenase, and their inhibitor, TIMP, in rheumatoid human synovial fibroblasts. *Matrix Suppl* 1992;1:198–9.
14. Haworth C., Brennan D., Chantry D. et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor. *Eur J Immunol* 1991;21:2575–9.
15. Tak P.P., Taylor P.C., Breedveld F.C. et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:1077–81.
16. Lupia E., Montatrucchio G., Battaglia E. et al. Role of tumor necrosis factor and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 1996;26:1690–4.
17. ACR Subcommittee of Rheumatoid Arthritis Guidelines «Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update». *Arthr Rheum* 2002;46:328–46.
18. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthr Care and Res* 2008;59:762–84.
19. Agrawal S., Misra R., Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clin Rheumatol* 2007;26:201–4.
20. 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.
21. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–7.
22. Gossec L., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:675–80.
23. Van Gestel A.M., Revoo M.L.L., van't Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League against Rheumatism criteria. *Arthr Rheum* 1996;39:34–40.
24. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:727–35.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

25. 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. 1):i2–i29.
26. Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol* 2003;42:244–57.
27. Aletaha D., Nell V.P.K., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res* 2005;7:796–806.
28. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
29. Elliott M., Maini R., Feldmann 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.
30. Elliott M., Maini R., Feldmann M. et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;341:1125–7.
31. Kavanaugh A., Cush J., St. Clair E. et al. Anti-TNF α monoclonal antibody treatment of rheumatoid arthritis with active disease on methotrexate: results of double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Arthr Rheum* 1996;39(Suppl.):S123.
32. Kavanaugh A., Cush J., St. Clair E. et al. Anti-TNF α 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.
33. Maini R., Breedveld F., Kalden J. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:1552–63.
34. Maini R., St. Clair E.W., Breedveld F. et al. For the ATTRACT Study Group/ Influximab (chimeric anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;345:1932–9.
35. Durez P., Nzeuseu Tukap A., Louwerys B.R. et al. A randomized comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1069–74.
36. Инструкция по применению препарата Ремикейд от 21.04.2006.
37. Maini R., Breedveld F., Kalden J.R. et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50:1051–65.
38. Conaghan P.G., Quinn M.A., O'Connor P. et al. Can very high-dose anti-tumor necrosis factor blockade at onset of rheumatoid arthritis produced long-term remission? *Arthr Rheum* 2002;46:1971–2.
39. Shergy W.J., Isern R.A., Cooley D.A. et al. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2002;29:667–77.
40. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St. Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
41. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Feldmann M. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthr Rheum* 2003;48:35–45.
42. Wolbink G.J., Vis M., Lems W. et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:711–5.
43. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T. et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumor necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:817–21.
44. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
45. Vander Cruyssen B., van Looy S., Wyns B. et al. Four year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with longstanding refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. *Arthr Res Ther* 2006;8:R112.
46. Vander Cruyssen D., Durez P., Westhovens R. et al. Seven year follow-up of infliximab (IFX) in rheumatoid arthritis patients refractory to multiple DMARDs treatment: Attrition and long-term clinical effect. *Arthr Rheum* 2009;61(Suppl. 9):THU0181.
47. St. Clair E.W., Wagner C.L., Fasanmade A.A. et al. The relationship of serum Infliximab concentration to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2002;46:1451–9.
48. Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Group. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137–41.
49. Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2002;137:726–33.
50. Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborec P. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. *Lancet* 2009;374:459–66.
51. Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149–55.
52. 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.
53. Smolen J.S., van der Heijde D.M., St. Clair E.W. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from the ASPIRE trial. *Arthr Rheum* 2006;54:702–10.
54. Vastesaeger N., Xu S., Aletaha D. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)* 2009;48:1114–21.
55. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 1):i2–i29.
56. Westhovens R., Youcum D., Han J. et al. The safety of Infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1075–86.
57. Carroll M.B., Bond M.I. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatic B infection. *Semin Arthr Rheum* 2008;38:208–17.
58. Kaur P.P., Chan V.C., Berney S.N. Histological evaluation of liver in two rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B and C treated with TNF-alpha blockade: case report. *Clin Rheum* 2008;27:1069–71.
59. Cansu D.U., Kalifoglu T., Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheum* 2008;35:421–4.
60. Khana D., Silman M., Furst D.E. Safety of tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Drug Saf* 2004;27:307–24.
61. Herrinton L.J., Liu L., Shoor S. et al. Risk of lymphoproliferative cancer among patients with severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:574–5.