

В.А. Кельцев, Л.И. Гребенкина, С.А. Пыркова, Н.С. Пряничникова, С.А. Горюнов, Н.В. Лагода

Самарский государственный медицинский университет

Оценка эффективности и безопасности лечения детей, больных полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита, инфликсимабом в сочетании с метотрексатом по сравнению с терапией метотрексатом

Контактная информация:

Кельцев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития

Адрес: 443001, Самара, ул. Садовая д. 208/6, тел.: (846) 373-70-95, e-mail: keltsev@mail.ru

Статья поступила: 27.03.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

В статье анализируются результаты исследования эффективности и безопасности лечения инфликсимабом и метотрексатом 28 больных по сравнению с результатами терапии метотрексатом 41 пациента в возрасте от 8 до 17 лет с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Длительность наблюдения составила 1 год. Инфликсимаб вводился внутривенно по схеме: на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед в дозе 3,0 мг/кг массы тела на одно введение. Через 46 нед клиническая ремиссия, снижение и нормализация лабораторных показателей активности заболевания, полное восстановление функции в суставах, повышение качества жизни наблюдалось у 57,7% больных, лечившихся инфликсимабом с метотрексатом, и у 16%, получавших метотрексат.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, лечение, инфликсимаб, метотрексат.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее частым ревматическим заболеванием у детей и характеризуется преимущественным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточ-

ности различной степени выраженности [1]. В основе возникновения и прогрессирующего течения ЮИА лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением

V.A. Keltsev, L.I. Grebenkina, S.A. Pyrkova, N.S. Pryanitchnikova, S.A. Goryunov, N.V. Lagoda

Samara State Medical University

Evaluation of efficacy and safety of complex treatment with Infliximab and Methotrexate comparing with Methotrexate monotherapy of children with juvenile polyarticular idiopathic arthritis

In this study the results of the investigation of complex treatment with Infliximab and Methotrexate efficacy and safety of 28 patients comparing with Methotrexate treatment of 41 patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis at the age of 8–17 years are analyzed. The follow-up period was 1 year. Infliximab was administered according to the following scheme: 0, 2, 6 weeks and then every 8 weeks. The dosage of Infliximab in children with early onset of juvenile idiopathic arthritis was 3,0 mg/kg per infusion. Clinical remission, decrease and normalization of laboratory markers, complete restoration of joints function and improvement of life quality in 57,7% were established after 46 weeks of treatment with Infliximab and Methotrexate comparing with 16% in children treated with Methotrexate monotherapy.

Key words: children, juvenile idiopathic arthritis, treatment, Infliximab, Methotrexate.

качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией пациента [2]. Достижение контроля над заболеванием возможно только благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития [3–7]. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшает клиническое состояние и качество жизни многих больных ЮИА [8]. Однако у ряда пациентов возможность достижения стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной [9–13]. Угроза инвалидизации таких больных определяет необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии, основанных на современных медицинских технологиях и расшифровке фундаментальных механизмов развития болезни. Появление новых лабораторных маркеров иммуновоспалительного процесса, таких как цитокины и их растворимые рецепторы, позволило разработать эффективные подходы к лечению ревматических болезней. Особое значение в иммунопатогенезе хронических заболеваний человека принадлежит фактору некроза опухоли альфа (ФНО α) [14]. Многочисленные противовоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он является центральным компонентом иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите у взрослых и детей и, следовательно, важнейшей мишенью для биологической терапии [7, 14–17].

Одним из первых специфических ингибиторов ФНО α , разрешенных к применению в клинической практике, является инфликсимаб. Препарат представляет собой химерные антитела, состоящие из вариабельной области мышинных высокоаффинных нейтрализующих моноклональных антител к ФНО α (A2), соединенных с фрагментом IgG человека [15]. Внутривенно введенный инфликсимаб связывает находящийся в циркуляции и мембран-связанный ФНО α и тем самым блокирует его эффекты. Моноклональные антитела также вызывают лизис клеток, продуцирующих ФНО α . Высокая специфичность антител исключает возможность их влияния на другие иммунологические механизмы и в минимальной степени изменяет функционирование иммунной системы. Эти свойства позволяют существенно снизить риск «генерализованной иммуносупрессии», которая характерна для некоторых других противовоспалительных лекарственных средств, таких как глюкокортикоиды и цитотоксические препараты. По данным клинических испытаний у взрослых с ревматоидным артритом и немногочисленных исследований у детей с ювенильным идиопатическим артритом, инфликсимаб оказывает быстрый и выраженный терапевтический эффект, а также тормозит прогрессирование анатомической деструкции суставов [18–22]. Терапевтическая эффективность ингибитора ФНО α проявляется уже через 2 нед от начала лечения. При этом уменьшается выраженность симптомов заболевания, тормозится процесс прогрессирования костно-хрящевой деструкции [18–22]. Препарат обеспечивает быстрый противовоспалительный эффект, проявляющийся статистически значимым снижением выраженности суставного синдрома, лабораторных показателей активности, уменьшением степени инва-

лидации, повышением функциональной способности и качества жизни пациентов [23, 24].

Учитывая неуклонно прогрессирующее течение ювенильного идиопатического артрита, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию и значительное снижение качества жизни пациентов, было проведено настоящее исследование. Целью его явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности инфликсимаба в комбинации с метотрексатом по сравнению с терапевтической эффективностью только метотрексата у пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включено 69 пациентов с полиартикулярным серонегативным вариантом ЮИА. Для постановки и верификации диагноза использовались классификационные критерии ювенильного идиопатического артрита ILAR (Дурбан, 1997, Эдмонтон, 2001). Контрольную группу составили 30 здоровых детей данного региона проживания тех же возрастных групп, что и больные дети.

Терапевтический эффект метотрексата исследовался у 41 больного с полиартикулярным вариантом ЮИА.

Инфликсимаб назначался больным с неэффективностью метотрексата в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более; с прогрессированием суставного синдрома; с высокими лабораторными показателями активности болезни; с нарастанием функциональной недостаточности суставов и необходимостью эффективного терапевтического воздействия для предотвращения инвалидизации пациентов. Дополнительными критериями включения в исследование были нормальный сывороточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ; отсутствие значимых очагов острой и хронической инфекции. При наличии инфекции проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту) и рентгенографию грудной клетки. При исключении туберкулезной инфекции больному начиналось лечение инфликсимабом. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Группы больных, лечившихся метотрексатом, и инфликсимабом с метотрексатом по возрасту полу, длительности заболевания были сопоставимы.

Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к их поверхностным антигенам (CD). С помощью данного метода можно осуществлять одномоментное определение двух и более поверхностных молекул на каждой из исследуемых клеток. Это позволяет получить информацию о субклассе лимфоцитов, стадии их дифференцировки и активации.

Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови (25 ЕД/мл) с помощью центрифугирования в градиенте плотности Фиколл-верографина

($S = 1,077 \text{ г/см}^3$) по стандартной методике (Фримель, 1987 г.).

Для идентификации фенотипа лейкоцитов использовали моноклональные антитела к CD-антигенам лимфоцитов человека и меченные FITC Fab — фрагменты антимышиных иммуноглобулинов производства НПФ «МедБиоСпектр», Россия.

Определяли субпопуляции Т лимфоцитов: Т хелперы/индукторы (CD4+), Т цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+), зрелые В лимфоциты (CD19+) и лимфоциты, экспрессирующие специализированный рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген (CD95+).

Учет результатов проводили с помощью люминисцентного микроскопа, определяя процент светящихся клеток из 200 подсчитанных.

Для оценки функционального состояния системы гуморального иммунитета использовали количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови. Исследование основных классов иммуноглобулинов (А, G, М) осуществлялось методом простой радиальной иммунодиффузии в агаровом теле по Манчини (Manchini G. et al., 1965) в модификации Фехея (Fehey et al., 1965) с использованием моноспецифических антисывороток против иммуноглобулинов человека. Цитокины (ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-наборов для *in-vitro* диагностики (ТОО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

Индивидуальная эффективность терапии у детей оценивалась по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР педи) (снижение на 30, 50 и 70% показателя состояния здоровья по оценке пациентом и/или родителями по ВАШ, показателя активности болезни по оценке врачом по ВАШ, индекса качества жизни по SНАQ, числа суставов с активным артритом, числа суставов с нарушением функции и СОЭ). Продолжительность сравнительного клинического исследования составила 12 мес, т. к. большинство исследуемых препаратов начинают оказывать базисное действие в период от 6 нед до 6 мес. Кроме того, достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение года.

Функциональная активность пациентов ЮИА оценивалась по функциональному классу в соответствии с критериями Штейнброккера [25]. Инфликсимаб назначался с разрешения этического комитета Самарского областного клинического кардиологического диспансера и при наличии информированного согласия родителей пациента или ребенка в возрасте старше 14 лет.

Эффект терапии инфликсимабом оценивался через 1, 6, 14, 30 и 46 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по критериям АКР педи. Под этим понималось как минимум 50% улучшение по сравнению с исходным значением не менее 3 из 6 выше

представленных показателей при возможном наличии ухудшения на 30% не более чем 1 из 6 показателей. Оценивалось также 70% улучшение. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный — при достижении 30% улучшения. Критериями ремиссии являлись отсутствие суставов с признаками активного воспаления, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, активного увеита при нормальных значениях СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, отсутствии активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни) констатировалась, если пациент удовлетворял всем перечисленным критериям. Клиническая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных мес. Безопасность терапии инфликсимабом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отмена инфликсимаба являлась критерием исключения из исследования. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна-Уитни, между двумя зависимыми группами — по Уилкоксоу. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 69 больных с полиартикулярным вариантом ЮИА в возрасте от 8 до 17 лет. Из них 41 (8 мальчиков, 33 девочки) пациент лечился метотрексатом и 28 (10 мальчиков и 18 девочек) — комбинацией метотрексата с инфликсимабом. До назначения инфликсимаба все дети лечились метотрексатом в дозе 15–25 мг/м² в нед внутримышечно в течение 3 мес и более без эффекта. Пациенты, получавшие глюкокортикоиды, в исследование не включались. Инфликсимаб назначали на фоне лечения метотрексатом, дозы которого оставались неизменными минимум в течение 4 нед. Инфликсимаб вводился внутривенно через инфузомат в условиях ревматологического отделения по следующей схеме: инфузии на 0-й, 2-й, 6-й нед и далее — через каждые 8 нед в дозе 3 мг/кг массы тела больного.

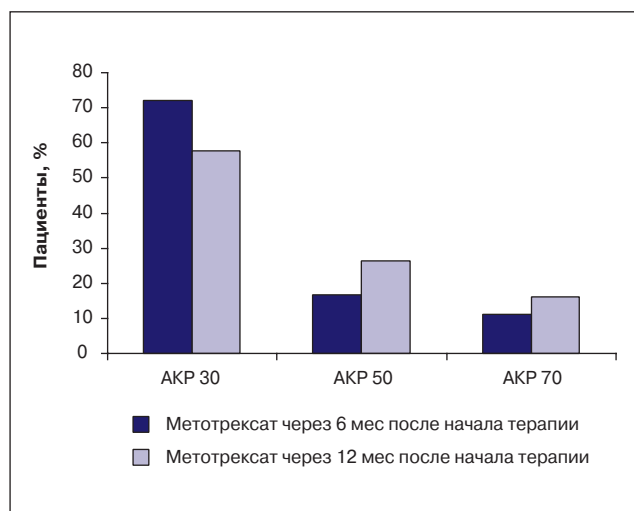
Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что инфликсимаб оказывает быстрое положительное влияние на показатели активности суставного синдрома, субъективной оценки общего самочувствия и активности болезни по визуальной аналоговой шкале, функциональной способности по опроснику SНАQ. У всех больных полиартикулярным вариантом ЮИА выраженный противовоспалительный эффект наблюдался после 1-й инфузии инфликсимаба (табл. 1). Число суставов с активным артритом после 1-го введения инфликсимаба сократилось на 36%, после 3-й инфузии (6 нед

Таблица 1. Динамика показателей активности заболевания у больных ЮИА, лечившихся метотрексатом и комбинацией метотрексата с инфликсимабом

Показатель	Лечение	Наблюдение в неделях					
		До лечения	1-я	6-я	14-я	30-я	46-я
Число суставов с активным артритом, абс.	Метотрексат	5 (4; 9)	4 (3; 8)	3 (3; 7)	3 (3; 7)	2 (2; 6)	2 (2; 6)
	Метотрексат + инфликсимаб	6 (5; 11)	1 (0; 2)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Число суставов с нарушением функции, абс.	Метотрексат	6 (5; 11)	6 (5; 11)	5 (5; 10)	4 (4; 9)	3 (3; 9)	3 (3; 8)
	Метотрексат + инфликсимаб	7 (6; 11)	1 (0; 4)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**	0 (0; 0)**
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), мм	Метотрексат	70 (62; 90)	65 (54; 80)*	60 (50; 76)*	60 (51; 72)*	57 (54; 71)*	55 (52; 70)*
	Метотрексат + инфликсимаб	65 (54; 75)	43 (22; 68)**	24 (11; 49)**	15 (0; 34)**	0 (0; 23)**	0 (0; 22)**
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), мм	Метотрексат	76 (56; 68)	71 (54; 68)	68 (51; 60)	60 (47; 54)*	59 (46; 55)*	58 (44; 56)*
	Метотрексат + инфликсимаб	75 (60; 87)	37(22; 54)*	11 (1; 23)**	11 (0; 23)**	0 (0; 12)**	0 (0; 4)*

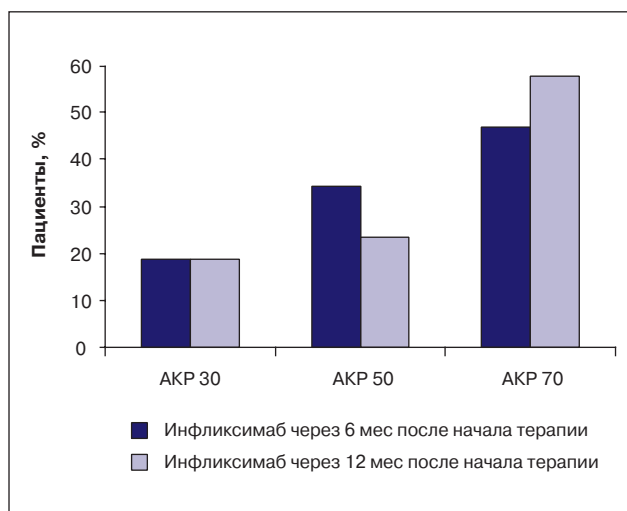
Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с показателями до лечения; ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Рис. 1. Эффективность лечения метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом



Примечание. АКР — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

Рис. 2. Эффективность лечения инфликсимабом с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом



Примечание. АКР — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов.

терапии) активный суставной синдром сохранялся у 32% больных. Через 30 нед суставы с признаками активного артрита выявлялись лишь у 11% детей с ЮИА. До начала терапии статистически значимого различия между детьми в группах больных ЮИА по числу суставов с нарушением функции не отмечалось. Динамика улучшения функциональной способности суставов при лечении больных метотрексатом и метотрексатом с инфликсимабом была различной (рис. 1, 2). У детей, получавших

метотрексат, уменьшение числа суставов с нарушением функции наблюдалось с 14 нед терапии ($p < 0,01$), тогда как у пациентов, лечившихся метотрексатом с инфликсимабом, восстановление функции в суставах зафиксировано уже после 1-го введения блокатора ФНО α ($p < 0,001$). Через 14 нед терапии у половины больных, получавших инфликсимаб с метотрексатом, суставов с ограничением функции не было. На фоне монотерапии метотрексатом, функциональная способность восста-

новились у 1/3 больных к 30 нед наблюдения. Через 46 нед ограничение движений в суставах определялось лишь у 3 пациентов, лечившихся метотрексатом и инфликсимабом, и у половины детей, получавших метотрексат.

Улучшение функциональной способности пораженных суставов также положительно сказывалось на состоянии здоровья (оценка по опроснику СНАQ). Следует отметить, что в условиях терапии инфликсимабом с метотрексатом у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика показателя СНАQ, чем у пациентов, лечившихся метотрексатом (см. табл. 1). После 6-го введения инфликсимаба медиана индекса СНАQ снизилась до 0, тогда как у пациентов, получавших метотрексат, она составила 0,6 балла ($p < 0,05$). До начала терапии, по оценке врача, у всех больных показатели субъективной оценки общего самочувствия по ВАШ были более 30 баллов. Через 1 нед лечения инфликсимабом у всех детей статистически значимо снизились показатели субъективной оценки общего самочувствия (пациентом или его родителем и активности болезни врачом по ВАШ) ($p < 0,001$). У больных ЮИА, лечившихся метотрексатом, субъективная оценка активности болезни и общее самочувствие изменялись не значительно по сравнению с периодом до начала лечения.

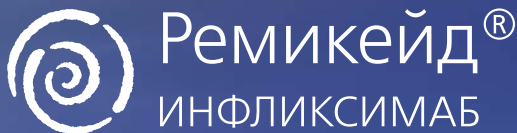
Анализ иммунологических показателей у пациентов с ЮИА до начала лечения выявил существенное повышение в сыворотке крови числа Т лимфоцитов-хелперов CD4+, высокий уровень CD16+, CD95+, IgG, IgM (табл. 2). Уровень ИЛ 1 β , ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ФНО α значительно превышал таковые показатели у здоровых

детей. Через 6 мес у больных, лечившихся метотрексатом, иммунологические показатели как клеточные, так и гуморальные были достоверно ниже, чем до начала терапии, но значительно выше, чем у здоровых детей. Через год от начала лечения положительной динамики изучаемых иммунологических параметров в этой группе не было. У пациентов, получавших метотрексат с инфликсимабом, выявлена стабилизация показателей клеточного иммунитета и приближение уровней иммуноглобулинов к таковым у здоровых детей к 6 мес лечения. Содержание ИЛ 4 и ИЛ 8 было также в пределах нормы к 6-му мес лечения. Уровень ФНО α к шестому мес лечения инфликсимабом в сочетании с метотрексатом был почти в 2 раза ниже, чем у детей контрольной группы. Аналогичные результаты зарегистрированы и через год от начала лечения. Содержание ИЛ 1 β , ИЛ 6, ИЛ 10 в сыворотке крови через 6 мес от начала лечения было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем до лечения. Аналогичные данные получены и через год. При сравнении цитокиновых показателей у пациентов с ЮИА, лечившихся инфликсимабом с метотрексатом, через 6 мес и 1 год с показателями здоровых детей выявлены достоверно высокие величины ($p < 0,001$) у больных детей. Таким образом, комбинированная терапия инфликсимабом с метотрексатом более позитивно влияла на цитокиновый статус и показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных ЮИА, чем терапия метотрексатом. Однако, несмотря на хорошие клинические результаты, уровень провоспалительных цитокинов ИЛ 1 β , ИЛ 6 в крови у этих больных оставался на высоком уровне, что является одним из факторов риска развития обострения заболевания.

Таблица 2. Показатели иммунного и цитокинового статуса у детей, больных ЮИА через 6 мес и 1 год после начала лечения метотрексатом и метотрексатом с инфликсимабом

Показатели	Контрольная группа n = 30	До лечения n = 69	Лечение метотрексатом n = 41		Лечение метотрексатом и инфликсимабом n = 28	
			Через 6 мес	Через 1 год	Через 6 мес	Через 1 год
Мальчики/девочки	9/21	18/51	8/33	8/33	10/18	10/18
CD4+%	35,1 \pm 1,1	49,4 \pm 1,2*	40,4 \pm 1,3**	39,6 \pm 1,2**	36,1 \pm 1,4***	35,6 \pm 1,5***
CD8+%	22,5 \pm 0,5	23,6 \pm 0,4	22,9 \pm 2,1	23,4 \pm 2,4	22,6 \pm 0,4	22,7 \pm 0,3
CD4+/CD8+	1,7 \pm 0,5	2,3 \pm 0,6	1,7 \pm 0,4	1,7 \pm 0,4	1,5 \pm 0,3	1,5 \pm 0,4
CD16+%	14 \pm 0,2	14,6 \pm 1,1*	13,5 \pm 0,5	13,9 \pm 0,4	12,1 \pm 0,3***	11,7 \pm 0,4***
CD95+%	27,5 \pm 1,5	49,6 \pm 1,6*	37,6 \pm 1,5**	36,1 \pm 1,6**	31,3 \pm 1,9***	30,6 \pm 2,1***
IgG, г/л	9,8 \pm 1,2	13,5 \pm 0,2*	12,5 \pm 0,8	12,4 \pm 0,9	10,1 \pm 1,1***	10,0 \pm 1,2**
IgM, г/л	0,94 \pm 0,7	2,4 \pm 0,5*	1,8 \pm 0,7	1,4 \pm 0,6	1,2 \pm 1,2***	0,9 \pm 0,7***
ИЛ 1 β , пг/мл	46,8 \pm 3,7	106,5 \pm 3,6*	85,5 \pm 2,3**	71,6 \pm 2,6**	59,4 \pm 3,1**	58,6 \pm 5,2***
ИЛ 4, пг/мл	45,5 \pm 3,1	52,3 \pm 1,5*	47,8 \pm 1,8**	48,9 \pm 1,9**	45,3 \pm 2,1***	44,4 \pm 2,2***
ИЛ 6, пг/мл	7,5 \pm 1,1	12,3 \pm 1,3*	11,6 \pm 1,2	11,3 \pm 1,3	14,3 \pm 1,4***	14,6 \pm 1,6***
ФНО α , пг/мл	43,2 \pm 1,1	99,6 \pm 2,8*	78,4 \pm 2,1**	73,1 \pm 2,6**	27,1 \pm 1,4***	26,9 \pm 1,8***
ИЛ 8, пг/мл	19,8 \pm 1,2	42,1 \pm 2,8*	35,4 \pm 1,3**	27,6 \pm 1,4**	19,9 \pm 1,6***	19,7 \pm 2,1***
ИЛ 10, пг/мл	9,8 \pm 1,2	26,6 \pm 2,8*	20,4 \pm 1,5**	16,6 \pm 1,6**	12,1 \pm 1,5***	11,6 \pm 2,2***

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** $p < 0,05$ при лечении пациентов метотрексатом по сравнению с показателями у больных до лечения; *** $p < 0,05$ при лечении пациентов метотрексатом + инфликсимабом по сравнению с показателями у больных при лечении метотрексатом.



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению: Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. Частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпороточной болезни, головная боль, головокружение; приливы; инфекции дыхательных путей, синусит; одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхимоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холестит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный спонз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных узлов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпороточная болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (бассетовый склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейралгия, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловская ул., д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

GAST-1023496-0007
01-2013-RMC-01-2012-RUS-087-RP



Таблица 3. Нежелательные реакции, выявленные у больных полиартикулярной формой ЮИА при лечении метотрексатом и инфликсимабом в сочетании с метотрексатом

Побочные эффекты	Метотрексат	Инflixимаб + метотрексат
	n = 41	n = 28
Гастралгии	12	4
Диспепсические расстройства	18	3
Эритематозные высыпания	10	4
Лейкопения, агранулоцитоз	4	1
Микрогематурия	6	2
Головная боль	9	3
Головокружения	11	1
Артериальная гипертензия	–	–
Аллопеция	19	2
Повышение активности трансаминаз	29	13
Всего:	118	33

Эффективность терапии метотрексатом и метотрексатом с инфликсимабом у детей с полиартикулярным ЮИА по критериям АКР педи представлена на рис. 1 и 2.

Через 6 мес удовлетворительный эффект был зарегистрирован у 72 и 18,8%, хороший — у 16,8 и 34,2%, отличный — у 11,2 и 47% больных, лечившихся метотрексатом и инфликсимабом с метотрексатом, соответственно. Через год удовлетворительный эффект наблюдался у 57,6 и 18,8%, хороший — у 26,4 и 23,5%, отличный — у 16 и 57,7% пациентов, получавших метотрексат и инфликсимаб с метотрексатом, соответственно.

Результаты исследования эффективности инфликсимаба (Ремикейда) показали, что данный препарат существенно расширил возможности лечения пациентов с тяжелым ЮИА. Это проявилось быстрой и выраженной положительной динамикой показателей, отражающих активность воспалительного процесса, у большинства больных. Отчетливое улучшение часто регистрировалось уже после первой инфузии. При анализе терапевтической эффективности инфликсимаба положительный эффект был отмечен у 100% пациентов с ЮИА, закончивших 12-месячный курс лечения. У 18,8% больных был зарегистрирован удовлетворительный эффект, у 57,7% — клиническая ремиссия. Такие результаты лечения заслуживают весьма высокой оценки, поскольку ранее эти больные длительно лечились без существенного положительного эффекта.

Помимо анализа клинической эффективности, важной составляющей в определении предпочтений при назначении противоревматической терапии является безопасность и переносимость препаратов. Для этого проводилась клинико-инструментальная и лабораторная оценка эффектов их действия с помощью:

- прицельного клинического обследования больных для выявления признаков побочного действия препаратов;
- клинического анализа крови, биохимического исследования крови (общий белок, АСАТ, АЛАТ, мочевины,

креатинин, калий), клинического анализа мочи 1 раз в мес;

- офтальмологического обследования 1 раз в 3 мес;
- рентгенографии органов грудной клетки 1 раз в 6 мес.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе наблюдения за больными, представлены в табл. 3.

Нежелательных явлений при лечении метотрексатом было больше (118 случаев), чем при терапии инфликсимабом с метотрексатом (33 случая).

Таким образом, переносимость терапии инфликсимабом в сочетании с метотрексатом, в целом, была удовлетворительной. Тяжелых и нежелательных явлений не наблюдалось. Основную обеспокоенность вызывали лабораторные признаки гепатотоксичности, наблюдавшиеся в нашем исследовании довольно часто (у 13 пациентов). Повышение активности трансаминаз не сопровождалось клиническими проявлениями и не приводило к серьезным нарушениям функции печени, а в ряде случаев уменьшалось или прекращалось в ходе продолжающегося применения инфликсимаба на фоне использования «гепатопротекторов», после кратковременного уменьшения разовой дозы инфликсимаба и/или после модификации сопутствующей лекарственной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что инфликсимаб в сочетании с метотрексатом обладает выраженным противовоспалительным эффектом у детей, больных полиартикулярным вариантом ЮИА. Эффективность монотерапии метотрексатом была значительно ниже. У подавляющего большинства пациентов, лечившихся инфликсимабом в сочетании с метотрексатом, достоверное снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни отмечалось уже через 1 нед терапии, тогда как у детей, получавших метотрексат, только через 30 нед лечения.

Оценка эффективности лечения инфликсимабом в комбинации с метотрексатом по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов выявила более быстрый и выраженный терапевтический эффект, чем при лечении метотрексатом. Инфликсимаб в сочетании с метотрексатом индуцировал развитие стойкой клинико-лабораторной ремиссии (по критериям АКР педи) у 57,7% больных в среднем через 1 год после начала лечения, а терапия метотрексатом — лишь у 16% детей. Наряду с высокой эффективностью инфликсима-

ба в комбинации с метотрексатом, важно отметить его хорошую переносимость.

Таким образом, быстрое снижение клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности болезни, полное восстановление функции суставов у большинства больных, стойкий эффект препарата свидетельствует о целесообразности его назначения детям с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом в случае неэффективности метотрексата в течение 1–3 мес лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. et al. Textbook of paediatric rheumatology, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 2002.
2. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди. 2007.
3. Кельцев В. А. Ювенильный идиопатический артрит. Самара: ООО ИПК «Содружество». 2005. 214 с.
4. Кельцев В. А. Клиническая артрология. Руководство для врачей. Самара: ООО ИПК «Содружество». 2008. 616 с.
5. Hashkes P.J., Laxer R. M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA*. 2005; 294: 1671–1684.
6. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007; 369: 767–778.
7. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity*. 2008; 41: 224–229.
8. Алексеева Е. И., Шахбазян И. Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Аутоиммунные заболевания. Москва. 2002. 127 с.
9. El-Gabalawy H. S., Lipsky R. E. Why do we not have a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Res*. 2004; 4 (2): 297–301.
10. Foster H. E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 767–775.
11. Lomater C., Gerloni V., Gattinara M. et al. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 491–496.
12. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al. Long-term outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2392–2401.
13. Woo R., Wilkinson N., Prieur A. M. et al. Open label phase 2 trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. *Arthritis Res. Ther*. 2005; 7: 1281–1288.
14. Feldman M., Brennan R., Maini R. N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol*. 1996; 14: 397–440.
15. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Российский медицинский журнал*. 2000; 8 (17).
16. Bradley J. R. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol*. 2008; 214: 149–160.
17. Ackermann C., Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2007; 11: 1369–1384.
18. Smolen J. S., Man C., van der Heijde D. M. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann. Rheum. Dis*. 2009; 68 (6): 823–827.
19. Takeuchi T., Yamanaka H., Inoue E. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod. Rheumatol*. 2008; 18 (5): 447–454.
20. Pavelka K., Gatterova J., Tegzova D. et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment. *Dm. Exp. Rheumatol*. 2007; 25 (4): 540–555.
21. Алексеева Е. И., Бзарова Т. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности при различных вариантах юношеского артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (2): 22–29.
22. Алексеева Е. И., Алексеева А. М., Валиева С. И. и др. Влияние инфликсимаба на динамику функционального класса и рентгенологические изменения хрящевой и костной ткани суставов у больных с различными вариантами ювенильного артрита. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (4): 30–44.
23. Corona R., Scarazatti M., Dell'erra L. et al. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab. Efficacy and safety. *Ital. J. Pediatr*. 2004; 30: 165–168.
24. Mangge H., Heinzl B., Grubbauer H. M. et al. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. *Rheumatol. Int*. 2003; 23: 258–261.
25. Steinbrocker O., Traeger C. H., Battersman R. C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J. Am. Med. Assoc*. 1949; 140: 659–662.