

Антицитокиновая терапия серонегативных спондилоартритов

А.А. Годзенко
РМАПО, Москва

Внедрение в клиническую практику препаратов, объединенных под названием «биологические агенты», явилось наиболее ярким достижением ревматологии последнего десятилетия. Коренным отличием этих препаратов от традиционных болезнь-модифицирующих противовоспалительных препаратов (МБАРП) является значительно более мощное и селективное ингибирующее действие на синтез различных провоспалительных цитокинов.

Первым препаратом такого типа, широко используемым в настоящее время для лечения ревматических заболеваний, явился инфликсимаб (Ремикейд), который в настоящее время одобрен в нашей стране для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, псориатического артрита, болезни Крона и язвенного колита. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело к фактору некроза опухоли (ФНО- α) – одному из основных медиаторов воспаления у человека. Он состоит на 75 % из человеческого белка и на 25 % из мышшиного и с высокой специфичностью связывает как циркулирующий, так и фиксированный на клеточных мембранах ФНО- α . Теоретическим обоснованием применения инфликсимаба при ревматических заболеваниях является ключевая роль ФНО- α в развитии воспаления. Этот цитокин обладает рядом биологических эффектов: экспрессирует клеточные и сосудистые молекулы адгезии; индуцирует другие провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон-1); увеличивает проницаемость эндотелия и миграцию лейкоцитов; активирует нейтрофилы и эозинофилы; стимулирует синтез простагландинов и лейкотриенов, металлопротеиназ; индуцирует синтез в печени белков острой фазы; тормозит апоптоз воспалительных клеток и т. д. Инфликсимаб, связывая ФНО- α , инактивирует провоспалительную активность этого цитокина [4].

Клинические исследования последних лет продемонстрировали высокую эффективность инфликсимаба при ряде ревматических заболеваний, в т. ч. при серонегативных спондилоартропатиях (ССА). Это большая группа воспалительных заболеваний суставов, объединенных общими патогенетическими механизмами и рядом сходных клинических признаков, из которых важнейшими следует считать серонегативность по ревматоидному фактору (РФ), поражение крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, семейную предрасположенность к развитию этих заболеваний, ассоциацию с антигеном гистосовместимости HLA-B27, тенденцию к клиническим перекрестам [1].

В настоящее время к группе ССА относят анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артриты при воспалительных заболеваниях кишечника

ка (ВЗК), а также недифференцированные спондилоартропатии (нССА).

В большинстве случаев каждый из серонегативных артритов имеет достаточно определенную клинику, позволяющую отграничить их друг от друга. Так, при АС преобладает не периферический суставной синдром, а поражение осевого скелета. Двусторонний сакроилеит, характерный болевой синдром в позвоночнике, прогрессирующее ограничение подвижности позвоночника во всех направлениях, изменение осанки больного, рентгенологические признаки обызвествления связочного аппарата на всем протяжении позвоночного столба, – все это создает довольно характерный клинко-рентгенологический синдром, позволяющий поставить диагноз АС. Несмотря на это, заболевание нередко диагностируется поздно – примерно через 10–15 лет от начала заболевания.

Показаниями для назначения инфликсимаба при АС являются, помимо достоверного диагноза, неэффективность в течение трех месяцев предшествующей терапии полными дозами НПВП, сульфасалазином в дозе 2 г в день, ежемесячными внутрисуставными инъекциями глюкокортикоидов, а также рецидивирующий увеит, некупируемый стандартной терапией. Критериями неэффективности предшествующей терапии следует считать сохранение выраженного болевого синдрома, сохранение тугоподвижности и скованности в позвоночнике и периферических суставах, наличие не менее двух припухших суставов, СОЭ 25 мм/ч и выше.

Инфликсимаб оказывает ощутимый положительный эффект у больных АС и существенно улучшает их состояние. При этом эффект отмечается как в отношении спондилита, так и артрита периферических суставов и энтезопатий. У большинства пациентов отмечается снижение индекса BASDAI более чем на 50 %, причем эффект более выражен, если лечение начато на ранней стадии болезни [2]. У большинства пациентов первые признаки улучшения отмечались на следующий день после первой инфузии. Положительная динамика отмечалась в отношении таких клинических показателей, как боль в целом, ночная боль, общая слабость, общая оценка пациентом самочувствия. Снижались также лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Повторные введения инфликсимаба позволяли пациентам отказаться от применения НПВП. Максимальный лечебный эффект достигается после двух-трех инфузий препарата. Улучшение сохраняется в течение 4–21 недель. Для поддержания эффекта проводятся последующие инфузии с интервалом 6–8 недель. Сведения о возможности повторного использования Ремикейда после длительного перерыва противоречивы. По одним данным, в таких ситуациях возможно развитие реакций гиперчувствительности, по другим – возобновление лечения Ремикейдом после длительного перерыва было безопасным и не привело к нежелательным явлениям [2].

Инфликсимаб оказался эффективен для лечения как псориаза, так и псориатического артрита. ПсА характеризуется своеобразным периферическим суставным синдромом: частым поражением дистальных межфаланговых суставов, осевым поражением пальцев, выраженными параартикулярными изменениями, сосискообразной деформацией пальцев. Изолированный сакроилеит-спондилоартрит выявляется всего у 4,8 % больных псориатическим артритом. В то же время примерно у 60 % больных псориатическим артритом конечностей можно рентгенологически обнаружить субклинически текущий сакроилеит, а иногда и анкилоз крестцово-подвздошных сочленений. Патогномоничными для псориатического спондило-

ДОСТИГНИ БОЛЬШЕГО В ЖИЗНИ



 **Ремикейд®**
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ

1800-100-7800 (в РФ)
За дополнительной информацией
обращаться в представительство
Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ
119048 Москва
Усачева ул. 33, стр. 1
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

артрита считаются грубые паравертебральные ограниченные оссификации.

Инфликсимаб оказывает при ПсА не менее яркое противовоспалительное действие, чем при АС. Ремикейд назначается пациентам, рефрактерным к терапии полными дозами НПВП, глюкокортикоидами и стандартными МБАРП. Это группа больных с максимальной активностью заболевания в течение не менее трех месяцев, быстро прогрессирующим течением; полиартритическим, остеоли- тическим и спондилоартритическим вариантами суставного синдрома; атипичными формами псориаза (экссудативным, пустулезным или эритро- дермическим); значительным нарушением функ- ции суставов [6]. В ряде исследований продемон- стрирована высокая эффективность инфликсимаба в отношении всех основных проявлений ПсА: арт- рита, дерматита, энтезопатий, дактилита, спонди- лита. Максимальной выраженности эффект дости- гал после третьей инфузии, у части больных уже после первой инфузии наступало существенное улучшение состояния. У большинства пациентов ремиссия сохранялась в течение года.

Использование инфликсимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом способ- ствовало значительному регрессированию высы- паний, вплоть до полного разрешения. У всех па- циентов после первой инфузии через 3–5 суток уменьшилось шелушение, экссудация и инфиль- трация элементов. Индекс активности и тяжести псориаза PASI у половины больных снизился на 55 % и у 48 % – на 75 % [10].

В исследовании, проведенном Salvarani et al [12], инфликсимаб назначался в течение 30 недель больным ПсА, резистентным к ранее назначав- шейся терапии метотрексатом, сульфасалазином, солями золота, циклоспорином. Через две недели после начала лечения у 67 % больных наблюда- лось 20 % и 50 % улучшение по ACR. За этот пе- риод существенно уменьшилось число припухших и болезненных суставов, снизилась интенсивность боли, улучшились функциональные индексы, сни- зились лабораторные показатели воспалительной активности болезни. Кроме того, оказалось, что инфликсимаб способен не только оказывать быст- рый противовоспалительный эффект, но и влиять на рентгенологическое прогрессирование при ПсА. Через два года наблюдения у большинства больных, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг в течение 24 месяцев, не наблюдалось прироста костных эрозий и сужения суставной щели.

Инфликсимаб с успехом применялся для лече- ния спондилоартритов при воспалительных заболе- ваниях кишечника (ВЗК), при которых развивается поражение как периферических суставов, так и по- звоночного столба. Возможно развитие перифери- ческого олигоартрита, периферического несиммет- ричного полиартрита, серонегативного спондило- артрит в сочетании с периферическим артритом.

Кроме поражения суставов возможно воспаление глаз, развитие энтезитов, дактилита, узловой эри- темы. Как известно, ФНО- α является ключевым цитокином в развитии воспалительного процесса при ВЗК. Помимо прочих реакций, ФНО- α принима- ет непосредственное участие в формировании эпителиоидных гранул в стенке кишки при бо- лезни Крона (БК). Эти гранулемы состоят из гигант- ских многоядерных клеток, которые формируют- ся из макрофагов и CD-4+ Т-лимфоцитов при обя- зательном участии цитокинов, в т. ч. ФНО- α . Од- ним из мощных индукторов ФНО- α являются бактериальные липополисахариды, в большом ко- личестве присутствующие в просвете толстой киш- ки при ВЗК. Закономерно, что применение моно- клональных антител к ФНО- α является сегодня наиболее перспективным направлением антицито- киновой терапии ВЗК. Инфликсимаб официально зарегистрирован в России для лечения БК с 2001 г. За этот период получены успешные результаты у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течени- ем заболевания. Применение препарата трехкрат- но в дозе 5 мг/кг способствует снижению индекса гистологической активности илеоколита, уменьше- нию воспалительной инфильтрации [5]. Длительное лечение инфликсимабом в течение 11 месяцев ока- залось эффективным методом купирования всех основных проявлений БК, в т. ч. суставных прояв- лений. При поддерживающей терапии сохранялась ремиссия в течение более года у 39 % больных, при этом удавалось полностью отказаться от приме- нения глюкокортикоидов.

Сходные результаты получены при исследова- нии инфликсимаба у больных неспецифическим язвенным колитом. Показаны высокая частота клинического и эндоскопического ответа среди получавших инфликсимаб по сравнению с плаце- бо. У части пациентов удалось избежать колэктомии [5].

В последние годы моноклональные антитела к фактору некроза опухоли, в т. ч. инфликсимаб, применяются также в терапии увеитов при ССА. Увеит (воспаление сосудистого тракта глаза) – наи- более частое внесуставное проявление ССА, встре- чающееся в 20–40 % случаев при АС, в 31 % при ПсА, 1–3 % при ВЗК. Лабораторные данные, ис- пользуяющие животные модели увеита, продемон- стрировали ключевую роль ФНО- α в патогенезе увеита при этих заболеваниях. Тем не менее, в на- стоящее время имеются лишь немногочисленные исследования по эффективности анти-ФНО-тера- пии увеита при ССА.

Smith et al ретроспективно оценили группу из 16 пациентов с увеитом при разных ревматических заболеваниях, леченных анти-TNF [11]. Инфликси- маб оказался эффективен в отношении глазного воспаления у 38 % пациентов. Интересные резуль- таты представлены El. Shabrawi et al, которые на- значали инфликсимаб в дозе 10 мг/кг веса пациен-

Информация о препарате

РЕМИКЕЙД (Шеринг Плау) Инфликсимаб

ПОКАЗАНИЯ

Ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, анкилозирую- щий спондилоартрит, псориазический артрит, псориаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мы- шинные белки, а также на любой из неактивных компонентов препара- та; тяжелый инфекционный процесс, например сепсис, абсцесс, ту- беркулез или иная оппортунистическая инфекция; сердечная недо- статочность – тяжелая или средней степени тяжести; беременность и грудное вскармливание; возраст менее 18 лет.

ВНИМАНИЕ!

Полную информацию о препарате Ремикейд, включая данные по при- готовлению инфузионного раствора, способе применения и дозах, особые указания, а также информацию о побочном действии смотри- те в Инструкции по применению, вложенной в упаковку.

Введение Ремикейда может осуществляться только под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения больных ревматоид- ным артритом, анкилозирующего спондилоартрита, псориаза, псори- атического артрита или воспалительных заболеваний кишечника.

там с передним увеитом при АС в качестве единственного противовоспалительного средства [7]. После одной инфузии у всех 8 пациентов наступило быстрое регрессирование всех симптомов увеита, включая уменьшение количества воспалительных клеток в передней камере глаза.

Инфликсимаб применялся при недифференцированных формах ССА (НССА). НССА – обширная группа пациентов, клиническая картина у которых представлена отдельными признаками ССА, но при этом не удовлетворяет критериям ни одного из «классических» ССА.

На фоне введения препарата в дозе 3–5 мг/кг отмечалась выраженная положительная динамика симптомов со стороны позвоночника и периферических суставов, а также снижение общей воспалительной активности. Имеются единичные сообщения о применении инфликсимаба при реактивном артрите (ReA), синдроме SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis), а также локальном введении препарата в область крестцово-подвздошных сочленений (КПС) [4].

Стандартная доза инфликсимаба составляет 5 мг/кг веса. После первой инфузии препарат вводится в этой же дозе через две недели и 6 недель, а затем – каждые 6–8 недель. При этом пациенты, принимающие ГКС и НПВС, продолжают прием этих препаратов. При развитии существенного улучшения возможно снижение дозы симптом-модифицирующих препаратов вплоть до их полной отмены [3].

Приведенные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале инфликсимаба при разных формах ССА. Однако следует помнить, что лечение инфликсимабом может сопровождаться побочными эффектами. К ним относятся инфузионные реакции – озноб, повышение температуры, головная боль, мышечные боли, артралгии, кожная сыпь. Реже возникают тошнота, отеки, одышка. Во время инфузии возможны также гипотония, боли в груди и животе, бронхоспазм. Лечение Ремикейдом может сопровождаться усугублением недостаточности кровообращения. У части пациентов отмечается повышение печеночных ферментов, появление в сыворотке антинуклеарных антител и антител к ДНК, клиническое значение которых не совсем понятно. К очень редким осложнениям лечения инфликсимабом относятся неврит зрительного нерва, апластическая анемия, демиелинизирующие заболевания, лимфомы.

Наиболее серьезным осложнением лечения инфликсимабом являются инфекционные осложнения, как нетяжелые – инфекции носоглотки, мочевых путей, так и более серьезные, в т. ч. пневмония, гнойный артрит, herpes zoster, сепсис. С особой остороженностью следует относиться к возможности активизации туберкулезной инфекции, а также системных микозов. Известно, что ФНО- α играет

защитную роль в отношении туберкулезной инфекции, поэтому риск развития туберкулеза при лечении антагонистами ФНО- α составляет 4,3–8 по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения. Следовательно, назначение инфликсимаба требует предварительного тщательного обследования пациента на предмет выявления возможных инфекций, прежде всего туберкулеза. Всем пациентам перед началом лечения обязательно проведение пробы Манту и рентгенографии грудной клетки. Лечение инфликсимабом противопоказано при наличии активного инфекционного процесса, тяжелого нарушения функции печени и почек, застойной сердечной недостаточности, злокачественных новообразований.

Тем не менее, следует признать, что в целом лечение инфликсимабом можно считать не более опасным, чем традиционными МБАРП. При этом яркий и быстрый ответ на применение инфликсимаба сравним с эффектом глюкокортикоидов. Приведенные данные позволяют считать инфликсимаб перспективным препаратом для лечения почти всех форм спондилоартритов. Замечательно, что применение новых терапевтических методов, в т. ч. биологических агентов для лечения этой группы ревматических болезней, способствует активному изучению и лучшему пониманию проблем, касающихся многих теоретических аспектов спондилоартропатий, в т. ч. вопросов патогенеза, классификации и исходов, что важно для клиницистов.

Литература

1. Агабабова Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартропатиях / Актовая речь. Первый Всероссийский Конгресс ревматологов. Саратов, 20 мая 2003 г.
2. Бунчук Н.В. Анкилозирующий спондилоартрит: новые возможности и перспективы фармакотерапии // Фарматека. 2006. № 6 (121). С. 26.
3. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Инфликсимаб в современной ревматологии // Consilium medicum. 2005. № 2.
4. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях.
5. Белоусова Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. 2006. № 6. С. 10.
6. Бадокин В.В. Антицитокиновая терапия псориатического артрита // РМЖ. 2006. Т. 14. № 8 (260). С. 605–609.
7. El-Shabravi Y et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroid in the treatment of HLA-B27-associated acute anterior uveitis. Ophthalmology, 2002 Dec; 109(12): 2342.
8. Braun J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. Lancet 2002; 48; 1667–75.
9. Clegg DO The promise of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis. J Musculo Med 2004; 21: (2 suppl)27–33.
10. Ritchlin G.P. TNFinhibitors in psoriatic arthritis. J Musculo Med 2004; 21: (2 suppl) 20–6.
11. Smith J.R et al. Management of uveitis. Artr. Rheum. Vol 46, Feb 2002, pp 309–311.
12. Salvarani C. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. Arthr Rheum 2003 Aug 15; 49(4), 541–5.