

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИНФЛИКСИМАБА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (предварительные результаты)

О.А. Румянцева, А.Г. Бочкова, Е.Ю. Логинова, М.В. Северинова, Н.В. Бунчук
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить предварительные результаты (эффективность, безопасность и переносимость) открытого, проспективного 56-недельного исследования инфликсимаба у больных активным анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. В исследование включены 30 больных (19 муж.), соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям диагноза определенного АС, с высокой активностью заболевания (BASDAI ≥ 40) и выраженной ночной болью в позвоночнике (≥ 40 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ), сохранявшимися несмотря на применение нестероидных противовоспалительных препаратов и (у ряда пациентов) локальной терапии глюкокортикоидами, а также сульфасалазина или метотрексата. Медиана возраста больных составляла 31 (19 - 40) год, медиана длительности АС 9,5 (4 - 19) года. HLA-B27 выявлен у 29 пациентов. У 17 больных отмечался также периферический артрит и у 20 - энтезит. Инфликсимаб применялся внутривенно в дозе 5 мг/кг через 2 и 6 недель после первой инфузии, а затем через каждые 6 - 8 недель.

Результаты. В настоящей статье приведены результаты применения инфликсимаба через 3-8 недель после третьей инфузии инфликсимаба. 50% улучшение в соответствии с критериями ASAS (основной критерий эффективности) отмечено у 29 (97%) пациентов, частичная ремиссия - у 22 (73%) пациентов, а снижение активности АС (BASDAI) на $\geq 50\%$ у 28 (93%) пациентов. Также установлено статистически достоверное улучшение (по сравнению с исходными величинами) следующих показателей (приведены медиана и 25 - 75% квартильный диапазон): боль в целом (ВАШ, 0 - 100 мм) с 66,3 (56 - 71,3) до 2,5 (1,1 - 4,9); ночная боль в позвоночнике (ВАШ, 0 - 100 мм) с 65,5 (55,5 - 71,8) до 0 (0 - 3); симптом Шобера (см) с 3,4 (2 - 4) до 4 (3 - 5); число воспаленных суставов с 4 (1 - 7) до 0 (0 - 2); число болезненных энтезисов с 3,5 (2-5) до 0 (0-1); СОЭ (мм в час) с 25 (15-33) до 6 (3,25-9,75) и BASFI (0 - 100 ед.) с 60 (47,2 - 67,9) до 6,4 (2,1 - 11,2) ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона). Нежелательные явления (НЯ), были выявлены у 23 (77%) пациентов; выраженные НЯ, потребовавшие изменения режима лечения, развились у 11 (37%) пациентов. Наиболее часто наблюдались инфекции ($n=16$) и повышение активности трансаминаз и/или уровня билирубина в сыворотке ($n=16$). Серьезных НЯ, требовавших прекращения терапии, не было.

Заключение. Применение инфликсимаба (три инфузии) у больных активным АС характеризуется высокой индивидуальной эффективностью (достижение значительного улучшения у преобладающего большинства больных), положительным влиянием на все основные проявления болезни (спондилит, периферический артрит, энтезит) и удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, инфликсимаб, открытое исследование

Клиническая оценка ингибиторов фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа) при анкилозирующем спондилите (АС) вызывает особый интерес в связи с ограниченными возможностями лечения многих больных и отсутствием средств и методов, способных сдерживать прогрессирование болезни.

Многочисленные, в том числе плацебо-контролируемые, исследования при АС одного из ингибиторов ФНО-альфа инфликсимаба (гибридные моноклональные IgG1-антитела к ФНО-альфа) свидетельствуют о высокой эффективности и удовлетворительной переносимости препарата. Результаты двух первых пробных исследований инфликсимаба, проведенных при АС в Германии [1] и Бельгии [2], были опубликованы в 2000 г., а первые наблюдения в нашей стране - в 2004 г. [3]. В Германии три инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг были применены 11 больным АС. Одна пациентка выбыла после первой инфузии из-за генерализованной крапивницы, а у остальных 10 больных наблюдалось значительное улучшение уже на следующий день после первого введения препарата. Медиана уменьшения индекса активности болезни (BASDAI) через 4 недели после окончания терапии составила 70%. Эффект сохранялся более 6 недель. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у 70 больных с активным АС, было показано, что три инфузии инфликсимаба значительно превосходили плацебо по всем использовавшимся клиническим и лабораторным показателям [4]. Продолжение этого исследования открытым методом в течение 4 лет (инфликсимаб применялся каждые 8 недель) позволило установить, что результаты, достигнутые после первых инфузий инфликсимаба, как правило, сохранялись и в последующем [5, 6]. Суммарная частота достижения положительного результата лечения составляла в данном исследовании около 80%, частота значительного эффекта (улучшение BASDAI, по крайней мере, на 50%) - 58-66%, а частота частичной ремиссии - 21-33%.

В связи с высокой эффективностью инфликсимаба обсуждается вопрос о возможности его положительного влияния на течение АС (болезнь-модифицирующее действие). О такой способности инфликсимаба стали говорить после обнаружения положительной динамики воспалительных изменений позвоночника, выявляемых с помощью магнитно-резонансной томографии. Однако установить сдерживающее влияние инфликсимаба на прогрессирование рентгенологических изменений позвоночника пока установить не удалось.

В 2005 г. в Институте ревматологии РАМН было начато 56-недельное открытое исследование эффективности, безопасности и переносимости инф-

ликсимаба у больных АС. В данной статье подводятся итоги применения первых трех инфузий инфликсимаба у всех 30 пациентов, включенных в исследование. Целесообразность такого предварительного анализа определяется тем, что результаты "нагрузочной фазы" терапии инфликсимабом, как правило, мало изменяются в процессе дальнейшего лечения. В этот период обычно становятся ясными как индивидуальная эффективность препарата, так и наибольшая часть нежелательных реакций.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с идиопатическим определенным АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями) [7]. Отбор пациентов для применения инфликсимаба проводился в соответствии с рекомендациями Рабочей группы по изучению АС (ASAS, 2003 г.) [8]. Принимались во внимание стойкая высокая активность болезни, сохраняющаяся несмотря на адекватное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и (у больных с периферическим артритом/энтезитом) сульфасалазина и локальной терапии, а также положительное мнение эксперта. Критериями включения в исследование были высокая активность болезни (BASDAI ≥ 4) и либо выраженная ночная боль в позвоночнике (≥ 40 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ; данный признак имел место у 29 из 30 пациентов), либо выраженная боль в периферических суставах (≥ 40 мм по 100-мм ВАШ) и наличие не менее одного воспаленного сустава (этот вариант отмечался у 1 пациента).

Пациентам проводилось всестороннее обследование, включавшее обязательное рентгенологическое исследование легких и оценку внутрикожной туберкулиновой пробы. Пациенты, перенесшие ранее туберкулез, а также больные с положительной туберкулиновой пробой в исследование не включались. Кроме того, критериями исключения были любые активные или часто рецидивирующие инфекции, выраженная сердечная недостаточность, серьезные сопутствующие заболевания, применение инфликсимаба в прошлом.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие, текст которого, а также протокол исследования были одобрены локальным Комитетом по этике.

Инфликсимаб (Ремикейд, Шеринг-Плау) применялся в разовых дозах, определявшихся из расчета 5 мг на кг массы тела пациента. Внутривенные инфузии препарата проводились в соответствии с инструкциями компании-производителя. Вторая и третья инфузии осуществлялись через 2 нед. и через 6 нед. после первой.

В качестве фоновой терапии 29 из 30 пациентов продолжали принимать ранее назначенные НПВП. Трое из этих пациентов также принимали глюко-

* Спонсором этого исследования является компания Шеринг-Плау

кортикоиды внутрь, в дозах, эквивалентных не более 7,5 мг преднизолона в день, 5 пациентов – метотрексат, 2 пациента – сульфасалазин. Модификация фоновой терапии разрешалась только после подведения итогов применения трех инфузий инфликсимаба.

Результаты применения инфликсимаба оценивались после каждой инфузии: через 1 нед. после первой, через 4 нед. после второй и через 3-8 нед. после третьей инфузии.

Основным критерием эффективности в данном фрагменте исследования считалось достижение как минимум 50% улучшения по критериям ASAS после завершения третьей инфузии инфликсимаба. Выделялись также 20%, 70% улучшение и частичная ремиссия (в соответствии с критериями ASAS) [9]. Для оценки результатов исследования использовались также следующие показатели: глобальная оценка пациентом самочувствия, глобальная оценка врачом состояния пациента, боль в целом, общая слабость, боль в позвоночнике в течение суток, ночная боль в позвоночнике, утренняя скованность в позвоночнике, боль в периферических суставах, утренняя скованность в суставах (все показатели оценивались с помощью 100-мм ВАШ), число болезненных и припухших суставов (оценивались 44 сустава), число болезненных и припухших энтезисов (оценивались 15 зон), тест Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки, симптом Отта, расстояние "затылок-стена", величина СОЭ, уровни С-реактивного белка (СРБ), а также суммарная клиническая активность АС (BASDAI) [10] и функциональное состояние пациентов (BASFI) [11].

Отдельно оценивались боль в тазобедренных суставах (100-мм ВАШ) и динамика выпота в тазобедренных суставах по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [аппарат Sono Diagnost 360 (Philips) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков]. Наличие выпота в полости сустава устанавливалось в том случае, если расстояние между сигналами от капсулы сустава

и внутренней части шейки бедренной кости составляло более 7 мм [12]. Также оценивалась динамика "активного" коксита, наличие которого устанавливалось в случае сочетания двух признаков: боли или болезненности (при пассивных движениях) в тазобедренном суставе и выпота в полости сустава по данным УЗИ.

Безопасность оценивалась путем учета неблагоприятных явлений (особое внимание обращалось на инфекции), регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. До начала исследования и после окончания трех инфузий инфликсимаба в сыворотке крови определялись антинуклеарный фактор (методом непрямой иммунофлюоресценции на срезах печени крыс) и антитела к двуспиральной ДНК (иммуноферментным методом).

Результаты оценивались по принципу назначенного лечения (intent-to treat). Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов.

Результаты

Общая исходная характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

Три инфузии инфликсимаба получили все 30 человек, включенных в исследование. Результаты оценки эффективности по критериям ASAS приведены в табл. 2. Уже после первой инфузии инфликсимаба 50% улучшение (основной критерий эффективности) было зарегистрировано у преобладающего большинства пациентов (у 83%). После второй инфузии степень улучшения увеличилась у 11 пациентов (у 3 пациентов с 20% до 50% и у 8 пациентов с 50% до 70%). После третьей инфузии степень улучшения увеличилась еще у 4 пациентов (у 1 пациента с 20 до 50% и у 3 пациентов с 50 до 70%). У одного больного значительный положительный эффект, достигнутый после первой и второй инфузий, после третьей инфузии резко снизился (отсутствие улучшения). Частичная ремиссия АС после

Таблица 1

ОБЩАЯ ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АС (n=30)

Пол (м/ж)	19/11
Возраст (годы)*	31 (26-35) [19-40]
Длительность АС (годы)*	9,5 (7-13) [4-19]
Стадия сакроилита по Келгрену, n	
IV	13
III	16
II (двухсторонний)	1
HLA-B27 +/-, n	29/1
Артрит периферических суставов, n	17
Энтезиты, n	20
BASDAI (0-100)*	64,7 (54,6-70,6) [40-93,6]
BASFI (0-100)*	59,9 (47,2-67,9) [26-98]

*Приведены медианы, 25% и 75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках); n – число пациентов.

третьей инфузии инфликсимаба была достигнута у 22 (у 73%) пациентов.

Общая активность АС (BASDAI) снизилась после первой инфузии на 50% и более у 24 пациентов, после второй инфузии – еще у 6 пациентов. После третьей инфузии инфликсимаба 50% улучшение BASDAI сохранялось у 29 из 30 пациентов. После завершения трех инфузий у преобладающего большинства больных клиническая активность АС была небольшой.

Статистически значимая положительная динамика ($p < 0,05$) была установлена в отношении всех анализировавшихся показателей, за исключением расстояния "затылок-стена" (табл. 3). Улучшились глобальные оценки состояния пациентов, уменьшилась общая слабость, существенно улучшилось их функциональное состояние, клинически значительно уменьшились общая боль и скованность.

После третьей инфузии инфликсимаба боль в позвоночнике в течение суток прекратилась полностью у 6 (20%) пациентов, еще у 17 (57%) она оставалась небольшой (менее 10 мм по ВАШ). Ночная боль в позвоночнике прекратилась у 18 (60%) пациентов, у 9 (30%) снизилась и не превышала 10 мм по ВАШ. Умеренная боль и/или скованность в позвоночнике (≥ 10 , но < 40 мм по ВАШ) оставалась только у 3 пациентов. Статистически достоверно улучшились показатели подвижности грудного и поясничного отделов позвоночника (симптом Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки и симптом Отта).

Достоверно улучшились все показатели, применявшиеся для характеристики периферического артрита: боль и скованность, число болезненных и воспаленных суставов. После трех инфузий инфликсимаба число пациентов, у которых исходно имелись припухшие суставы, снизилось с 17 до 8, причем у всех этих пациентов число воспаленных суставов уменьшилось, в ряде случаев значительно. В ходе исследования развития болей и/или воспаления в исходно неизмененных суставах не отмечалось.

"Активный" коксит исходно выявлен у 22 пациентов; эти изменения установлены, в общей сложности, в 33 тазобедренных суставах. Рентгенологические изменения этих суставов были преимущественно умеренными (II и III стадия по BASRI [13]) и определялась в 27 из 33, то есть, в 82% суставов). После трех инфузий инфликсимаба достоверно и клинически значимо снизилась боль в тазобедренных суставах. Она полностью прекратилась у 9 пациентов в 15 суставах. Интенсивная боль (≥ 40 мм по ВАШ), исходно отмечавшаяся у 21 пациента в 31 суставе, после 3 инфузий инфликсимаба не наблюдалась ни у одного больного, умеренная боль (≥ 20 и < 40 мм по ВАШ) оставалась только у 3 пациентов в 4 суставах (табл. 4). Уменьшилась и величина выпота в этих суставах (по данным УЗИ), вплоть до

его исчезновения у 9 больных в 11 суставах (27%). Критерии "активного" коксита перестали выполняться по отношению к 16 (48%) тазобедренным суставам (в 5 из этих суставов боль и болезненность отсутствовали, но выпот сохранялся, хотя и уменьшился). В ходе лечения развития признаков активного воспаления в тех тазобедренных суставах, которые исходно признавались невоспаленными, не отмечалось.

После третьей инфузии инфликсимаба исчезла болезненность энтезисов у 14 из 20 больных; у остальных 6 пациентов число болезненных энтезисов уменьшилось. Явно воспаленные энтезисы (в пяточной области) исходно отмечались лишь у одной пациентки, эффекта лечения в этом отношении получено не было. В ходе лечения развития болезненности и/или воспаления в ранее неизмененных энтезисах не отмечалось.

Динамика изменений всех анализировавшихся клинических показателей (кроме показателей подвижности позвоночника) характеризовалась следующей общей тенденцией: наибольшие изменения отмечались уже после первой инфузии инфликсимаба, после второй инфузии они несколько нарастали и сохранялись после третьей инфузии.

Среди 24 пациентов, у которых исходно была увеличена СОЭ, после 3 инфузий инфликсимаба она нормализовалась у 18, снизилась у 5 и возросла у одного больного (у него лечение признано неэффективным). Уровень СРБ был исходно повышен у 13 пациентов. После трех инфузий инфликсимаба у всех этих больных уровень СРБ нормализовался.

Хотя фоновая терапия не должна была меняться до момента оценки результатов трех инфузий инфликсимаба, у 9 пациентов она была вынужденно изменена (уменьшена) после первой или второй инфузии. У 3 пациентов были отменены НПВП, у 5 – метотрексат и у одного – сульфасалазин. Причины отмены фоновой терапии были изменения лабораторных показателей функции печени (у 7 пациентов) или инфекции (у 2 пациентов).

За время исследования отмечено в общей сложности 30 неблагоприятных явлений (НЯ), развившихся у 23 (77%) пациентов. Наиболее частые НЯ представлены в табл. 5. Связанными с инфликсимабом считались 11 НЯ. В период проведения данного фрагмента исследования ни одно из наблюдавшихся НЯ не стало причиной отмены инфликсимаба. У 7 пациентов в связи с нежелательными реакциями уменьшалась доза инфликсимаба, а у 5 – удлинялись интервалы между инфузиями препарата.

По степени интенсивности наблюдавшиеся НЯ разделялись следующим образом: слабые 8, умеренные 10, выраженные 1 (трахеобронхит). Изменения, выявленные при лабораторных исследованиях (гематологических и/или биохимических) у 11 пациентов клиническими проявлениями не сопровождалась.

Среди инфекций чаще всего регистрировались острые инфекции верхних дыхательных путей (8), лабиальный герпес (4); в единичных случаях отмечены обострение хронического кольпита, периодонтит, поднадкостничный абсцесс зуба, дизурия и пиурия. Проявления и течение указанных инфекций были обычными, осложнений не отмечалось.

Повышение активности аланиновой (АЛТ) аминотрансферазы и/или аспартат аминотрансферазы (АСТ) в сыворотке наблюдалось чаще (в 5 случаях) после первой инфузии, но у 2 пациентов было выявлено только после третьей инфузии инфликсимаба. У всех этих пациентов исходно уровень лабораторных показателей функции печени был нормальным, антитела к вирусам гепатита В и С отсутствовали. В период повышения лабораторных показателей функции печени клинических признаков поражения печени, в том числе желтухи, увеличения размеров органа, не отмечалось. Развитие признаков гепатотоксичности вынуждало уменьшать дозу инфликсимаба (у 3 пациентов), удлинять интервалы между инфузиями (у одного пациента), отменять сопутствующие лекарственные препараты (НПВП, метотрексат, сульфасалазин) и назначать больным урсодезоксихолевую кислоту или эссенциале. В итоге, у 4 пациентов лабораторные показатели функции печени полностью и стойко нормализовались. У 6 других отмечалась флуктуация этих показателей, в том числе с периодической нормализацией их значений, нарастания значений не отмечалось. Но у одной больной с небольшим повышением активности трансаминаз после первой инфузии и нормализацией этих показателей вплоть до третьей инфузии в дальнейшем было отмечено резкое нарастание изменений: после четвертой инфузии инфликсимаба активность АЛТ превысила верхнюю границу нормы более чем в 7 раз, а активность АСТ - более чем в 3 раза. В связи с этим инфликсимаб был отменен (в ходе последующего наблюдения показатели функции печени постепенно нормализовались). Небольшое повышение уровня общего билирубина (не превышавшее верхнюю границу нормы в 1,5 раза) отмечалось у 5 пациентов, у трех из них изолированно. Признаков гемолиза (анемии, повышения числа ретикулоцитов) у этих больных не было. У двух пациентов наблюдалось также появление в сыворотке крови прямого билирубина.

В процессе применения инфликсимаба отмечено увеличение частоты антинуклеарных реакций в

сыворотке больных. Исходно повышенный уровень антител к нативной ДНК (до 23, 27 и 31 ед.; норма - менее 20 ед.) выявлялся у 3 пациентов, у одного из них был также повышен титр антинуклеарных антител (1:40, гомогенный тип свечения). После трех инфузий инфликсимаба повышенный уровень антител к нативной ДНК выявлялся у 9 пациентов (медиана составляла 22 ед., крайние значения 21 и 32 ед.). Антинуклеарный фактор выявлялся еще у 3 пациентов (в титрах не более 1:80, в двух случаях крапчатого и в одном случае гомогенного свечения). Клинически явных волчаночноподобных реакций отмечено не было.

Обсуждение

Полученные нами результаты показывают, что инфликсимаб эффективен в отношении всех основных проявлений АС (спондилита, периферического артрита и энтезита), характеризуется быстрым началом лечебного действия и способен вызывать выраженное улучшение у большинства больных.

Результаты нашего исследования, в целом, совпадают с опубликованными данными о применении инфликсимаба у пациентов с АС в других странах, а также с первыми итогами применения препарата у небольшого числа больных АС, представленными нами в 2004 г. [3]. После 3 инфузий инфликсимаба 50% улучшение по критериям ASAS наблюдалось нами у 97% пациентов, а частичная ремиссия у 73% пациентов, что совпадало с результатами исследования M. Breban et al. [14] (84% и 64%) и превышало аналогичные показатели в исследовании J. Braun et al. [10] (соответственно 50% и 20%). Меньшая частота значительного улучшения в исследовании J. Braun et al. [4], возможно, объясняется тем, что в нем к моменту подведения итогов у значительного числа пациентов были отменены НПВП.

Существенно, что после завершения трех инфузий инфликсимаба активность АС у большинства наблюдавшихся нами больных не просто снизилась, а стала минимальной: у 22 (73%) пациентов величина BASDAI составляла ≥ 10 . Это же можно сказать и о функциональных нарушениях. Величина BASFI, исходно превышавшая 40 ед., что свидетельствовало о значительных нарушениях функционального состояния, снизилась до минимальных цифр (≥ 10 ед.) у 72% пациентов.

Таблица 2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПО КРИТЕРИЯМ ASAS

	после 1 инфузии	после 2 инфузий	после 3 инфузий
Улучшение на $\geq 50\%$	25/30 (83%)	29/30 (97%)	29/30 (97%)
Улучшение на $\geq 70\%$	16/30 (53%)	24/30 (80%)	26/30 (87%)
Улучшение на $\geq 20\% - \leq 50\%$	5/30 (17%)	1/30 (3%)	-
Отсутствие улучшения ($\leq 20\%$)	-	-	1/30 (3%)

Таблица 3

ДИНАМИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ

	Исходно	После 1 инфузии	После 2 инфузии	После 3 инфузии	p
Глобальная оценка пациента (ВАШ, 0-100 мм)	70 (58,5-76,8) [43-100]	20,5 (7,8-29,8) [0-42]	13,5 (4,8-20) [0-36]	7,5 (4-16,3) [0-83]	<0,00001
Боль в целом (ВАШ, 0-100 мм)	66,3 (56-71,3) [40-90,5]	8,3 (2,9-17,2) [0-54,5]	4 (1,5-11,5) [0-43,5]	2,5 (1,1-4,9) [0-29,5]	<0,00001
Общая слабость (ВАШ, 0-100 мм)	67 (52,3-75,5) [0-98]	22,5 (10-31,5) [0-68]	11,5 (3-30,8) [0-79]	8 (1,5-13,5) [0-100]	<0,00001
Боль в позвоночнике в течение суток (ВАШ, 0-100 мм)	63,5 (58,3-78) [39-92]	11 (3,5-25) [0-65]	3,5 (2-14,5) [0-46]	3,5 (2-9) [0-38]	<0,00001
Ночная боль в позвоночнике (ВАШ, 0-100 мм)	65,5 (55,5-71,8) [24-100]	5,5 (0,25-15) [0-49]	1 (0-7,3) [0-41]	0 (0-3) [0-21]	<0,00001
Утренняя скованность в позвоночнике (среднее значение выраженности и длительности, ВАШ, 0-100 мм)	61,5 (51-84,5) [14-100]	6 (1,5-9,75) [0-46]	2 (0-8) [0-44]	2 (0-10) [0-28]	<0,00001
Боль в суставах (ВАШ, 0-100 мм), n=26	64 (47,8-74,8) [1-94]	12 (1,3-29,5) [0-63]	6,5 (1-17) [0-33]	3 (1-10,8) [0-80]	<0,0001
Утренняя скованность в суставах (ВАШ, 0-100 мм), n=24	69 (47,5-93,8) [0-41]	3,8 (0-12) [0-41]	2,5 (0-10) [0-29]	1 (0-9) [0-83]	<0,0001
Число болезненных суставов (0-44), n=20	5,5 (2,8-8,3) [0-16]	2,5 (1-5,5) [0-16]	1 (0-2) [0-16]	0,5 (0-2,5) [0-9]	<0,0001
Число припухших суставов (0-44), n=17	4 (1-7) [1-19]	1 (0-3) [0-9]	0 (0-2) [0-6]	0 (0-2) [0-7]	<0,001
Число болезненных энтезисов (0-15), n=20	3,5 (2-5) [1-12]	0,5 (0-2) [0-6]	0 (0-1) [0-7]	0 (0-1) [0-6]	<0,0001
Число припухших энтезисов, n=1	0 (0-0) [0-1]	0 (0-0) [0-1]	0 (0-0) [0-1]	0 (0-0) [0-1]	<0,05
BASDAI (0-100)	64,7 (54,6-70,6) [40-93,6]	12,5 (5,9-27,9) [0-63,7]	10,3 (2,5-18,8) [0-38,4]	5,4 (1,5-10) [0-71,6]	<0,00001
BASFI (0-100)	59,9 (47,2-67,9) [26-98]	20,9 (12,2-30,4) [0-60,5]	9 (2,9-17,6) [0-33,7]	6,4 (2,1-11,2) [0-78,2]	<0,00001
Оценка состояния пациента врачом (ВАШ, 0-100 мм)	60 (52,5-69) [42-94]	38,5 (30,3-46) [14-60]	25,5 (15,3-32,5) [7-50]	18 (14-27,5) [0-87]	<0,00001
Симптом Шюбера (см)	3,4 (2-4) [0-4,5]	4 (2,3-4,7) [0,5-6]	3,5 (3-4,5) [0-6,5]	4 (3-5) [1-6,5]	<0,0001
Дыхательная экскурсия грудной клетки (см)	4 (2,6-4,9) [0-7]	5 (4-5,4) [1,5-8]	5 (4,5-6) [3-8]	5,3 (4,1-6) [2-9]	<0,0001
Симптом Отта (см)	2 (1-3) [0-4]	2,3 (1,5-3,5) [1-4,5]	2 (1,5-3,4) [0-4,5]	2,3 (1,6-3,7) [0,5-4,5]	<0,001
Расстояние «затылок-стена» (см)	0 (0-2,3) [0-12]	0 (0-0) [0-9]	0 (0-0) [0-11]	0 (0-0) [0-12]	0,052
СОЭ (мм в час)*	25 (15-33) [4-62]			6 (3,25-9,75); [2-46]	<0,0001
C-реактивный белок (мг/%)**	0,8 (0,4-1,9) [0,2-7,8]			0,2 (0,2-0,2) [0,2-0,6]	<0,0001

Приведены медианы, 25-75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках); n – число пациентов. p – критерий Вилкоксона (сравнение данных, полученных после третьей инфузии и исходных величин).

* норма: мужчины ≤10 мм в час; женщины ≤15 мм в час. ** норма: до 1 мг/%.

Таблица 4

ДИНАМИКА ПРИЗНАКОВ КОКСИТА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА

	Исходно	После трех инфузий	p*
Боль в тазобедренных суставах (ВАШ, 0-100 мм), n = 33	59 (41-78); [0-100]	1 (0-6); [0-34]	<0,0001
Выпот в тазобедренных суставах (мм), n = 33	9,2(7,6-10); [7,1-17,9]	7,4 (7-8,7); [0-12,4]	<0,00001
«Активный» коксит, n	33	17	

Приведены медианы, 25-75% квартили (в круглых скобках) и крайние значения (в квадратных скобках.). p – критерий Вилкоксона (сравнение данных после третьей инфузии и исходных величин); n – число суставов.

Таблица 5

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ОТМЕЧАВШИЕСЯ ВО ВРЕМЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА

Инфекции	16
Повышение активности трансаминаз и/или уровня билирубина в сыворотке	10
Повышение АЛТ, превышающее ВГН в 2 раза и более	4
Повышение АЛТ, превышающее ВГН в 3 раза и более	1
Повышение АЛТ, АСТ и билирубина	1
Повышение АЛТ, АСТ, билирубина и щелочной фосфатазы	1
Гематологические нарушения*	1
Псориазоформный дерматит	1
Инфузионная реакция (снижение АД до 80/40)	1
Стрессовый перелом плюсневой кости	1

В периферической крови после первой инфузии однократно были выявлены 3 метамиелоцита, других гематологических изменений не было.

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспартат аминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы

Примечательным аспектом клинического действия инфликсимаба у больных АС является редкость неэффективности препарата. В нашем исследовании был отмечен всего один такой случай. Но и полная ремиссия АС достигается с помощью инфликсимаба очень редко. В нашем исследовании отсутствие жалоб, нормальные показатели лабораторных признаков активности воспаления наблюдались только у одного больного. Отчасти это может быть обусловлено тем, что мы, так же как и практически все авторы других опубликованных к настоящему времени исследований инфликсимаба при АС, применяли этот препарат у пациентов со значительной длительностью заболевания. Не исключено, что более раннее назначение ингибиторов ФНО-альфа позволит достигнуть большего эффекта. О такой возможности свидетельствует выявленная обратная зависимость между частотой значительного улучшения и исходной длительностью АС [15].

Хотя практически все показатели, применявшиеся нами для анализа проявлений АС, улучшились статистически достоверно, но, с клинической точки зрения, наиболее яркий эффект отмечался в отношении проявлений спондилита, в первую очередь, ночной боли в позвоночнике. Значительное снижение ночной боли (исчезновение или остающаяся небольшая ее интенсивность) наблюдалось у 90% пациентов, а аналогичная динамика утренней

скованности в позвоночнике у 70% пациентов. Менее существенным было улучшение подвижности позвоночника. Хотя после третьей инфузии инфликсимаба статистически достоверно улучшились симптом Шобера, дыхательная экскурсия грудной клетки и симптом Отта, но клиническая значимость этих изменений была небольшой, она не превышала ошибки метода измерений (кроме, возможно, дыхательной экскурсии грудной клетки, медиана которой увеличилась на 1,3 см). Небольшая динамика показателей подвижности позвоночника объясняется, скорее всего, развитием необратимых изменений у большинства больных (в связи со значительной длительностью АС), включенных в исследование. Отсутствие статистически значимой положительной динамики расстояния "затылок-стена" обусловлено, видимо, небольшим числом пациентов, у которых этот показатель был изменен исходно.

У нас создалось впечатление о несколько менее выраженном влиянии инфликсимаба на периферический артрит. Несмотря на то, что боль в периферических суставах снизилась у всех пациентов, но она полностью прекратилась только у 23% из них. Исчезновение исходно болезненных и/или припухших суставов также отмечено только у 40% больных. У 8 больных периферический артрит сохранялся. Сравнительно умеренный эффект инфликсимаба в отношении периферического артрита от-

мечался и в исследовании J. Braun et al. [4]. В этом исследовании периферический артрит оказался единственным проявлением АС, которое не улучшилось статистически достоверно (по сравнению с плацебо) после трех инфузий инфликсимаба. Интересно, что при подведении итогов этого исследования к 1 году (лечение инфликсимабом продолжалось), периферический артрит достоверно улучшился по сравнению с исходной оценкой, но при анализе 2-летних результатов лечения вновь наблюдалось увеличение числа пациентов с артритом [5]. F. Van der Bosch et al. в плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании у пациентов с различными спондилоартропатиями (включая АС) отметили хотя и заметное, но также недостоверное уменьшение числа воспаленных суставов после трех инфузий инфликсимаба (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) [16]. Следует отметить, что и в том, и в другом исследовании число пациентов с периферическим артритом и число воспаленных суставов у одного пациента были исходно небольшими, что могло сказаться на результатах статистического анализа.

Особенностью нашего исследования была детальная оценка динамики коксита, частого и прогностически неблагоприятного проявления АС. Поскольку у многих больных коксит имел место в течение длительного времени перед началом исследования и сопровождался рентгенологическими изменениями тазобедренных суставов, для более точной характеристики противовоспалительного действия инфликсимаба мы применили условное понятие "активный" коксит, определяя его как сочетание боли (или болезненности) с выпотом в полости тазобедренного сустава, выявленным с помощью УЗИ. Исследование выпота считалось нами необходимым еще и потому, что позволяло, в определенной мере, отграничить эффект инфликсимаба в отношении энтезитов, нередко отмечавшихся в области тазобедренных суставов. Величина выпота уменьшилась достоверно, причем в преобладающем большинстве (в 30 из 33) исходно воспаленных тазобедренных суставов. Тем не менее и в данном случае степень положительной динамики была не столь выраженной, как в отношении спондилита; признаки воспаления сохранялись примерно в половине исходно измененных тазобедренных суставов.

Общая частота выявленных нами НЯ (77%) совпадает с сообщениями других авторов. M. Vreban et al. выявили в аналогичном исследовании 40 НЯ у 50 (80%) больных АС. Частота нежелательных реакций, которые считались связанными с применением инфликсимаба, у наблюдавшихся нами больных была относительно небольшой. Мы не встретились с клинически тяжелыми реакциями. Не отмечалось и развития серьезных инфекций.

Основную обеспокоенность вызывали лабораторные признаки гепатотоксичности, наблюдав-

шиеся в нашем исследовании довольно часто (у 33% пациентов). По данным контролируемых исследований, повышение активности трансаминаз наблюдается у больных, получающих инфликсимаб, достоверно чаще, чем при использовании плацебо. При АС небольшое или умеренное повышение АЛТ отмечалось у 40% пациентов, получавших инфликсимаб, и у 13% пациентов, получавших плацебо. Значительное повышение активности АЛТ (в 5 раз и более превосходящее верхнюю границу нормы) выявлено примерно у 1% больных, получавших инфликсимаб, вне зависимости от диагноза, по поводу которого проводилось лечение, и сопутствующей терапии. Повышение трансаминаз чаще всего не сопровождается клиническими проявлениями гепатотоксичности, считается неопасным и уменьшается или прекращается в ходе продолжающегося применения инфликсимаба и/или после модификации сопутствующей лекарственной терапии. Более опасны, хотя и значительно более редки, случаи гепатотоксичности, возникающие, как правило, без предшествующего повышения активности трансаминаз. Известны наблюдения печеночной недостаточности, аутоиммунного гепатита, внутрипеченочного холестаза, развивавшихся в разные сроки лечения и иногда заканчивавшихся смертью пациентов [17]. Таким образом, в ходе терапии инфликсимабом необходима регулярная оценка состояния печени.

У одного больного мы наблюдали развитие очаговых изменений кожи, сходных с бляшечным псориазом. О подобных побочных реакциях инфликсимаба (и других ингибиторов ФНО-альфа) стало известно относительно недавно [18]. Преобладает локализация этих изменений на коже подошв и ладоней, они могут напоминать кератодермию при реактивных артритах либо различные формы псориаза. У нашего больного площадь изменений кожи была небольшой, не увеличивалась по мере продолжения лечения, поэтому модификации применения инфликсимаба не потребовалось.

В нашем исследовании отмечено увеличение частоты антинуклеарных реакций (выявление антинуклеарного фактора, повышенного уровня антител к двуспиральной ДНК) после третьей инфузии инфликсимаба (с 10% до 40%). Однако клинических признаков аутоиммунных нарушений не было. Эти изменения характерны для всех ингибиторов ФНО-альфа, отмечаются при различных заболеваниях и, как правило, не сопровождаются клиническими проявлениями, хотя отдельные случаи волчаночноподобных реакций (артрит, дерматит) и даже развития системной красной волчанки описаны [19].

Заключение

Предварительные результаты проведенного исследования инфликсимаба при активном АС свидетельствуют о высокой эффективности препарата у

преобладающего большинства больных, что подтверждает данные опубликованных исследований. Наиболее выраженный положительный эффект отмечался нами в отношении спондилита, хотя достоверно улучшились и другие проявления АС: периферический артрит (в том числе, коксит) и энтезит. Улучшение у большинства больных развивается уже после первой инфузии инфликсимаба, нес-

колько нарастает после второй инфузии и, как правило, сохраняется после третьей инфузии препарата. Переносимость инфликсимаба была удовлетворительной, серьезных осложнений не отмечалось, хотя у ряда больных приходилось модифицировать стандартный режим применения препарата и сопутствующую терапию вследствие развития нежелательных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandt J., Haibel H., Cornely D. et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor- monoclonal antibody infliximab. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1346-1352.
2. Van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D. et al. Effects of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 428-433.
3. Румянцева О.А., Кузин А.В., Бунчук Н.В. Применение ремикейда при анкилозирующем спондилоартрите. Предварительные результаты. *Клинич. фармакол. и фармакотерап.*, 2004, 13(1), 89-93.
4. Braun J., Brandt J., Listing I. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 2002, 359, 1187-1193.
5. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 229-234.
6. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthr. Res. Therapy*, 2005, 7, R439-R444.
7. van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthr. Rheum.*, 1984, 27, 361-368.
8. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 817-24.
9. Anderson J., Baron G., van der Heijde D. et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 1876-1886.
10. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 2286-2291.
11. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 2281-2285.
12. Koski J., Antilla P., Isomaki H. Ultrasonography of the adult hip joint. *Scand. J. Rheumatol.*, 1989, 18, 113-119.
13. Mackay K., Mack C., Brophy S., Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). A new validated approach to disease assessment. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 2263-2270.
14. Breban M., Vignon E., Claudepierre P. et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology*, 2002, 41, 1280-1285.
15. Rudwaleit M., Listing J., Brandt J. et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor-alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 665-670.
16. van der Bosch F., Kruithof E., Baeten D. et al. Randomized double-blind comparison of himeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (Infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 755-765.
17. Инструкция по применению инфликсимаба компании Centocor Inc. от 17 мая 2006 г. <http://www.fda.gov>
18. Sfrikakis P., Iliopoulos A., Elezoglou A. et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 2513-2518.
19. Atzeni F., Turiel M., Capsoni F. et al. Autoimmunity and Anti-TNF-alpha Agents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2005, 1051, 559-569.

Abstract

O.A. Rumiantseva, A.G. Bochkova, E.Y. Loginova, M.V. Severinova, N.V. Bunchuk

Evaluation of efficacy, safety and tolerability of infliximab in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results)

Objective. To assess the efficacy and safety of infliximab in pts with ankylosing spondylitis (AS) in an open 56-week prospective study.

Material and methods. Thirty pts (19 male) fulfilled the modified New York criteria of AS with active disease (BASDAI and spinal night pain >40) received intravenous infusions of infliximab (5 mg/kg) at weeks 0, 2, 6, and every 6-8 weeks thereafter. 17 pts had also arthritis of peripheral joints and 20 pts had enthesitis. Median age of the pts was 31 (range: 19-40) years, median duration of AS was 9.5 (range: 4-19) years. HLA-B27 was found in 29/30 pts.

Results. After 3 infusions of infliximab (at week 14) reduction of BASDAI >50% was achieved in 28 pts (93%). 29 (97%) pts had 50% improvement (according to ASAS response criteria), 26 (87%) pts - ASAS70 improvement. The treatment also provided statistically significant improvement (median and 25-75 quartile range) of the following measures: global pain (VAS, 0-100 mm) from 66.3 (56-71.3) to 2.5 (1.1-4.9); spinal night pain (VAS, 0-100 mm) from 65.5 (55.5-71.8) to 0 (0-3); lumbal flexion (cm) from 3.4 (2-4) to 4 (3-5); swollen joint count from 4 (1-7) to 0 (0-2); BASFI (0-100) from 60 (47.2-67.9) to 6.4 (2.1-11.2); $p < 0.001$, Wilcoxon test. 23 (77%) pts had adverse events (AE). Marked AE, which required changes in dosing of infliximab were seen in 11 (37%) pts. There was no serious AE requiring cessation of treatment.

Conclusion. Our results demonstrate, that infliximab was very effective in most pts with AS and showed satisfactory tolerability. Thus, in general, we confirm results of other studies.

Key words: *ankylosing spondylitis, infliximab, open-label study*