

Е.И. Алексеева, А.Л. Козлова, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова, А.О. Лисицин, Т.В. Слепцова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новые возможности лечения ювенильного анкилозирующего спондилоартрита

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 11999, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 11.03.2010 г., принята к печати: 05.04.2010 г.

Разработка эффективных и безопасных методов лечения ювенильного анкилозирующего спондилоартрита является одной из актуальных проблем современной ревматологии. Вместе с тем перечень противоревматических лекарственных средств, применяемых для лечения этого заболевания, ограничен. Необходимо расширение спектра иммуносупрессивных препаратов, включая биологические агенты, полученные генно-инженерным путем. Целью проведенного открытого исследования была оценка эффективности и безопасности применения моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ФНО) α — инфликсимаба. В исследование было включено 107 пациентов с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом. Основную группу составили 58 больных, лечившихся инфликсимабом, группу сравнения — 49 детей, получавших сульфасалазин. Длительность наблюдения составила 54 нед. К концу исследования статус неактивного заболевания был зарегистрирован у 42% больных, лечившихся инфликсимабом, и только у 2% — сульфасалазином.

Ключевые слова: дети, ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, инфликсимаб, сульфасалазин, лечение.

Анкилозирующий спондилоартрит — заболевание с очень древними корнями. Клинические проявления заболевания были выявлены при исследовании мумий фараона Рамзеса II и его потомков. Первое историческое описание анкилозирующего спондилоартрита в литературе датируется 1559 г., когда Реалдо Коломбо

описал в своей книге «Анатомия» два скелета с характерными для анкилозирующего спондилоартрита изменениями. Столетием позже, в 1693 г., ирландский врач Бернард Коннор описал скелет человека с признаками сколиоза, в котором крестец, тазовая кость, поясничные позвонки и 10 грудных позвонков с ребрами были

Ye.I. Alekseyeva, A.L. Kozlova, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, A.M. Chomakhidze, K.B. Isayeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova, A.O. Lisitsyn, T.V. Sleptsova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

New opportunities in treatment of juvenile ankylosing spondyloarthritis

Development of effective and safe methods of treatment of juvenile ankylosing spondyloarthritis is one of topical problems of modern rheumatology. At the same time, the number of antirheumatic drugs used for the treatment of this disease is limited. It is necessary to widen a range of immunosuppressive medications for inclusion of genetically engineered biological agents. The objective of performed open-labeled trial was effectiveness and safety of monoclonal antibodies to tumor necrotizing factor (TNF) α — infliximab. The study included 107 patients with juvenile ankylosing spondyloarthritis. 58 children were treated with infliximab, and 49 — with sulfasalazine. Duration of treatment was 54 weeks. In the end of a study 42% of patients treated with infliximab had status of inactive disease, and only 2% of patients in sulfasalazine group had the same status.

Key words: children, juvenile ankylosing spondyloarthritis, infliximab, sulfasalazine, treatment.

сращены в единую кость. Кроме того, существует еще несколько клинических описаний этой болезни, сделанных в середине XIX века. Но только описание Реалдо Коломбо в XVI веке, Бернарда Коннора в XVII веке, русского врача Владимира Бехтерева в 1893 г., немецкого врача Адольфа Штрюмпеля в 1897 г. и французского врача Пьера Мари в 1898 г. считаются первыми описаниями анкилозирующего спондилоартрита [1, 2].

Анкилозирующий спондилоартрит может развиваться как у взрослых, так и у детей. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) — это хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста и характеризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27 [3].

Особенности клинической картины болезни у детей дают основание обсуждать ее нозологическую обособленность, подобно ювенильному ревматоидному артриту, четко отграниченному от ревматоидного артрита взрослых [4].

Лечение анкилозирующего спондилоартрита остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, которые называются «базисными препаратами» и применяются при ревматоидном артрите у больных анкилозирующим спондилоартритом, малоэффективны или эффективны только в отношении отдельных проявлений болезни. На протяжении многих лет в качестве препарата первого выбора при лечении ЮАС используется сульфасалазин [5, 6]. Это обусловлено его эффективностью, хорошей переносимостью в течение многих месяцев и лет. Механизм действия сульфасалазина связан с ингибированием ядерного фактора транскрипции κB . Этот фактор регулирует транскрипцию многих генов, отвечающих за синтез медиаторов, которые принимают участие в иммунном ответе и воспалении. Таким образом, сульфасалазин подавляет синтез фактора некроза опухоли (ФНО) α , уменьшает высвобождение интерлейкинов (ИЛ) 1, 2 и 6, интерферона γ . Сульфасалазин снижает активность натуральных киллеров и индуцирует апоптоз нейтрофилов *in vitro* [7].

В патогенезе спондилоартрита существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [8, 9]. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение имеет ФНО α , обладающий воспалительной и иммунорегуляторной активностью [10–14]. Он способствует деструкции суставных поверхностей, принимает активное участие в костном ремоделировании и в развитии внутрисуставного остеолита, активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов и матриксных металлопротеиназ, включая коллагеназу и простагландин E_2 , активирует остеокласты, регулирует продукцию многих хемокинов. Этот цитокин повышает экспрессию клеточных молекул адгезии, которые участвуют в миграции лимфоцитов в зону воспаления, и индуцирует синтез ИЛ 6 и 8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерферона γ и др. [15].

Признание важной роли ФНО α в патогенезе ревматических болезней привело к разработке ингибиторов этого цитокина — моноклональных антител против ФНО α . Одним из первых «биологических» агентов,

который широко используется в ревматологической практике у взрослых больных, является инфликсимаб. Инфликсимаб представляет собой химерные IgG₁ моноклональные антитела, которые на 75% состоят из человеческого белка и на 25% — из мышинового. Мышиный фрагмент содержит локус связывания ФНО α , человеческий — обеспечивает эффекторные функции препарата. Инфликсимаб соединяется с растворимым и связанным с мембранами клеток ФНО α , а также ингибирует многие из биологических эффектов этого цитокина.

Основным преимуществом «биологической» терапии является максимальная избирательность воздействия на иммунную систему, позволяющая устранить необходимое звено в патогенетической цепи, не воздействуя на клетки других органов и систем. Высокая специфичность антител исключает возможность их неспецифических влияний на другие иммунологические механизмы. По данным отечественной и зарубежной литературы, инфликсимаб эффективен у взрослых пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, торпидным к лечению традиционными противоревматическими препаратами [15–19].

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности и безопасности применения моноклональных антител к ФНО α — инфликсимаба и иммунодепрессанта — сульфасалазина при лечении больных, страдающих ЮАС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование было включено 107 пациентов с ЮАС. Диагноз устанавливался на основании критериев Garmisch-Partenkirchen (1987 г.) [20]. В основную группу были включены 58 больных, лечившихся инфликсимабом (основная группа), в группу сравнения — 49 детей, получавших сульфасалазин (группа сравнения).

Критериями включения в исследование были: нормальный сыровоточный уровень мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, отсутствие значимых очагов хронической инфекции. При наличии инфекции предварительно проводилось соответствующее лечение. Всем больным перед назначением инфликсимаба проводилось тщательное обследование на наличие туберкулеза, включающее туберкулиновый тест (реакция Манту), рентгенографию грудной клетки, при необходимости — компьютерную томографию грудной клетки. При положительном и сомнительном результате туберкулинового теста (гиперемия, папула ≥ 5 мм) ребенок консультировался у фтизиатра, проводилась проба с разведениями туберкулина (0,1, 0,01, 0,001 TE). В случае исключения туберкулезной инфекции и разрешения фтизиатра больному начиналось лечение. Длительность наблюдения составила 54 нед.

Сульфасалазин назначался в дозе 30–40 мг/кг массы тела в сутки *per os* в два приема с 12-часовым перерывом. Начальная доза составляла 250 мг в сутки. Под контролем показателей клинического и биохимического анализов крови каждые 5–7 дней дозу препарата увеличивали на 125 мг (с достижением терапевтической через 1 месяц). Лечение сульфасалазином осуществлялось под контролем показателей периферической крови, функции печени и почек каждые 14 дней в течение всего периода терапии.

Инфликсимаб (Ремикейд, Шеринг-Плау, подразделение MSD, Швейцария) назначался в дозе 7,0 мг/кг массы тела на введение по стандартной схеме 0–2–6 нед, далее каждые 8 нед. Препарат вводился внутривенно капельно через инфузомат в течение 3–6 ч. Первые 30–45 мин скорость введения составляла 10–20 мл/час, в последующем она постепенно увеличивалась до 80–120 мл/час. Полное клинико-лабораторное обследование проводилось до и после каждого введения препарата. Контроль клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед. Инфликсимаб назначался на фоне иммунодепрессантов. Дозы препаратов оставались неизменными в течение 3 мес до начала анти-ФНО терапии.

Препарат назначался с согласия Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Для оценки результатов исследования использовались следующие показатели:

- число суставов с активным артритом (с признаками активного воспаления);
- число суставов с ограничением функции;
- СОЭ и сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ);
- общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ);
- оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ);
- оценка функциональной способности с помощью опросника Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ).

Эффективность терапии оценивалась через 6, 30, 54 нед лечения. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi). Под 50% улучшением понималось улучшение не менее 3 из 6 выше представленных показателей $\geq 50\%$ и при ухудшении $\geq 30\%$ не более 1 из 6 показателей [21]. Оценивали также 70% улучшение по указанным критериям и процент пациентов с ремиссией болезни. Эффект оценивался как отличный в случае достижения 70% улучшения, как хороший — 50% и как удовлетворительный при достижении 30% улучшения. Критериями неактивной болезни являлись отсутствие суставов с активным артритом, нормальные значения СОЭ, отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ). Лекарственная ремиссия устанавливалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии на фоне проводимой терапии в течение 6 последовательных месяцев [22].

Безопасность терапии оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля гематологических и биохимических показателей.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение или при непараметрическом распределении значений — в виде медианы (25; 75-й процентиля). При сравнении количественных показателей использовали критерий Манна–Уитни (для независимых групп) и кри-

терий Вилкоксона (при парных сравнениях). Для анализа длительности терапии проводилось построение кривой Каплана–Мейера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обе группы были сопоставимы по основным демографическим показателям (табл. 1). На момент включения в исследование всем детям проводилась длительная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и иммунодепрессантами (табл. 2). Несмотря на проводимое лечение, у всех больных отмечались высокая клиническая активность заболевания с повышением острофазовых показателей воспаления, рецидивирование и прогрессирование суставного синдрома, нарастание функциональной недостаточности суставов. По основным клиническим показателям и характеру течения болезни пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 3). Анализ терапевтического влияния сульфасалазина и инфликсимаба на клинические и лабораторные показатели активности болезни показал, что уже через 6 нед наблюдения между двумя группами больных отмечались статистически значимые различия. У пациентов, лечившихся инфликсимабом, было отмечено уменьшение

Таблица 1. Демографическая характеристика больных ЮАС, включенных в исследование

Показатель	Группа сравнения, $n = 49$	Основная группа, $n = 58$
Мальчики/девочки, абс.	42/7	41/17
Возраст, годы	$10,8 \pm 2,4$	$12,0 \pm 3,1$
Длительность заболевания, годы	$3,8 \pm 2,7$	$4,0 \pm 3,6$

Таблица 2. Терапия больных ЮАС в сравниваемых группах до включения в исследование

Препарат	Группа сравнения, $n = 49$	Основная группа, $n = 58$
Сульфасалазин	—	22 (38)
Метотрексат	—	13 (22)
Циклоспорин + метотрексат	—	7 (12)
Сульфасалазин + метотрексат	—	6 (10)
Сульфасалазин + метотрексат + циклоспорин	—	4 (7)
Глюкокортикоиды	—	5 (9)
НПВП	27 (55)	55 (95)
НПВП + глюкокортикоиды	6 (13)	1 (1,7)

Таблица 3. Исходные клинические и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с ЮАС в сравниваемых группах

Показатель	Группа сравнения, n = 49	Основная группа, n = 58
Число суставов с активным артритом	4,0 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)
Число суставов с ограничением функции	4,0 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 6,0)
Общая оценка врача активности болезни (по ВАШ), баллы	60 (47; 70)	60 (50; 70)
Оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (по ВАШ), баллы	70 (50; 80)	70 (55; 82)
Оценка функциональной способности (опросник CHAQ), баллы	1,9 (1,6; 2,25)	2,0 (1,6; 2,37)
СОЭ, мм/ч	41,5 (25; 52)	42 (25; 57)
СРБ, мг%	2,9 (0,5; 4,2)	3,0 (1,3; 6,2)
HLA-B27, абс.	34	31
Лихорадка (субфебрильная/фебрильная), абс. (%)	11 (23)	21 (36)
Утренняя скованность в суставах, абс. (%)	22 (45)	34 (59)
Утренняя скованность в позвоночнике, абс. (%)	4 (8)	5 (9)
Энтезопатии, абс. (%): - в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям - по ходу гребней подвздошных костей - в местах костохондральных сочленений	12 (24) 6 (12) 4 (8) 2 (4)	21 (36) 8 (14) 9 (15) 4 (7)
Острый иридоциклит, абс. (%)	–	5 (9)
Сакроилеит, абс. (%)	15 (30)	22 (38)

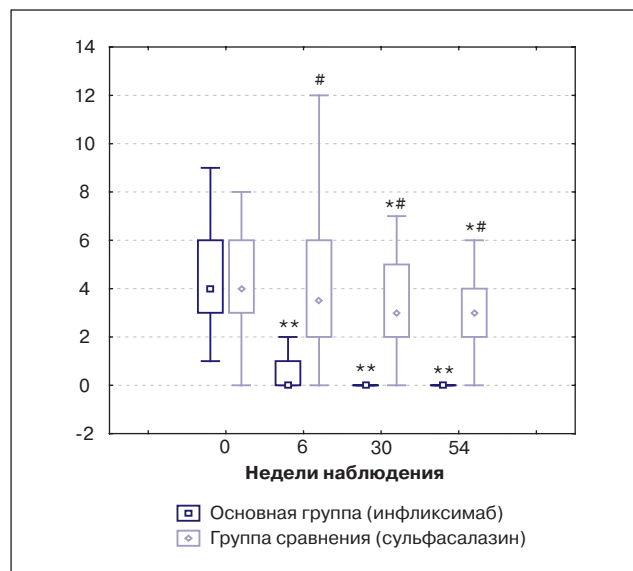
Таблица 4. Динамика клинических проявлений у больных ЮАС в сравниваемых группах на фоне терапии

Показатель	Группа сравнения, n = 49			Основная группа, n = 58		
	исходно	30 нед	54 нед	исходно	30 нед	54 нед
Лихорадка (субфебрильная/фебрильная), абс. (%)	11 (23)	9 (18)	7 (15)	21 (36)	0	0
Утренняя скованность в суставах, абс. (%)	22 (45)	18 (37)	11 (23)	34 (59)	12 (21)	8 (14)
Утренняя скованность в позвоночнике, абс. (%)	4 (8)	4 (8)	2 (4)	5 (8,6)	4 (7)	2 (3,5)
Энтезопатии, абс. (%): - в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям - по ходу гребней подвздошных костей - в местах костохондральных сочленений	12 (24) 6 (12) 4 (8) 2 (4)	9 (18) 5 (10) 3 (6) 1 (2)	7 (14) 4 (8) 2 (4) 1 (2)	21 (36) 8 (14) 9 (15) 4 (7)	12 (21) 6 (10) 4 (7) 2 (3,4)	7 (12) 4 (7) 2 (3,4) 1 (1,7)

числа суставов с активным артритом, субъективной оценки боли и активности болезни по ВАШ, нормализация СОЭ и сывороточного уровня СРБ. Подъемы температуры прекратились у всех больных, утренняя скованность в суставах и позвоночнике исчезла у 19 (33%) из 34, ее продолжительность уменьшилась у 12 (21%) из 34, число энтезопатий сократилось у 10 (17%) из 21 больного. В группе больных, лечившихся сульфасалазином, на 6 нед наблюдения отмечалась лишь тенденция к снижению активности болезни. В соответствии с критериями ACR Pedi через 6 нед наблюдения 30% улучшение было зарегистрировано у 100%, лечившихся инфликсимабом, и у 17% — сульфасалази-

ном, 50% улучшение — у 94 и 8%, соответственно, 70% улучшение — у 73% больных, лечившихся инфликсимабом, и ни у одного на фоне терапии сульфасалазином. Статус неактивной болезни был зафиксирован у 12% пациентов, получавших лечение инфликсимабом. Через 30 нед в группе инфликсимаба ни у одного больного не выявлялись суставы с активным артритом, уменьшился болевой синдром и активность болезни по ВАШ, а также улучшилось качество жизни по CHAQ. Средние показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ оставались в пределах нормы. Утренняя скованность в суставах беспокоила 12 (21%) больных из 34, в позвоночнике — 4 (7%) из 5, энтезопатии — 12 (21%) из 21 (табл. 4). В этот же период

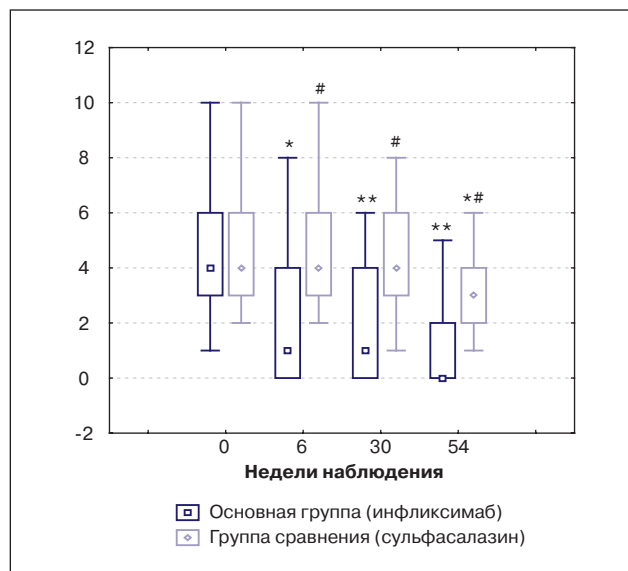
Рис. 1. Динамика числа суставов с активным артритом у больных ЮАС на фоне терапии инфликсимабом и сульфасалазином



Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

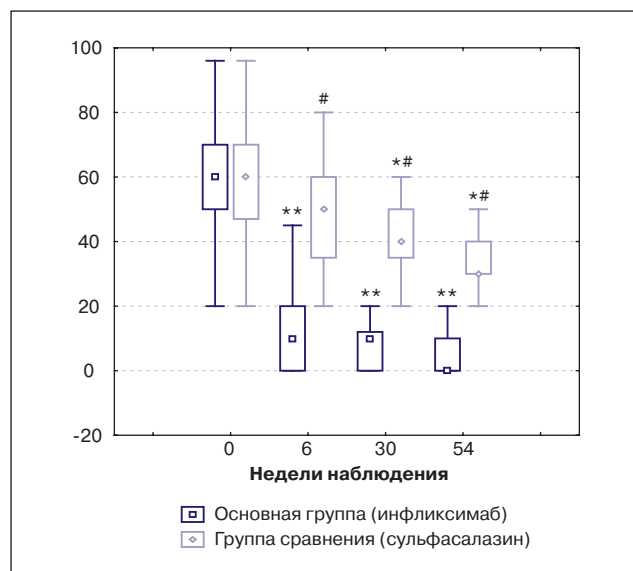
Рис. 2. Динамика числа суставов с ограничением функции у больных ЮАС на фоне терапии инфликсимабом и сульфасалазином



Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

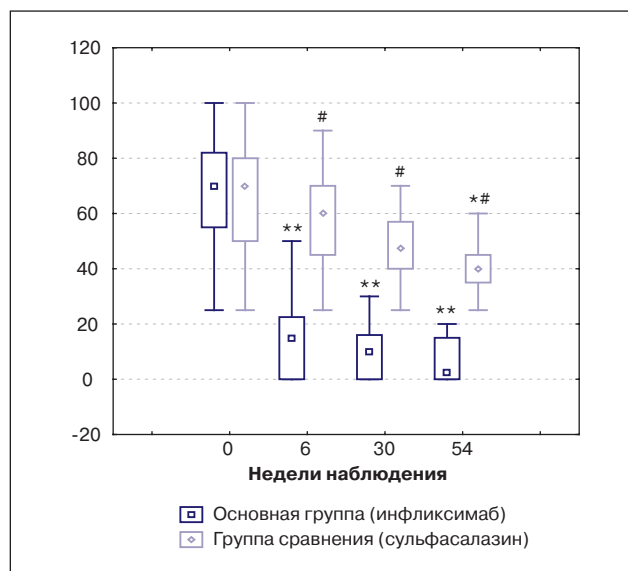
Рис. 3. Динамика общей оценки врачом активности болезни по ВАШ у больных ЮАС в сравниваемых группах



Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

Рис. 4. Динамика показателей оценки пациентом или его родителем общего самочувствия по ВАШ на фоне терапии



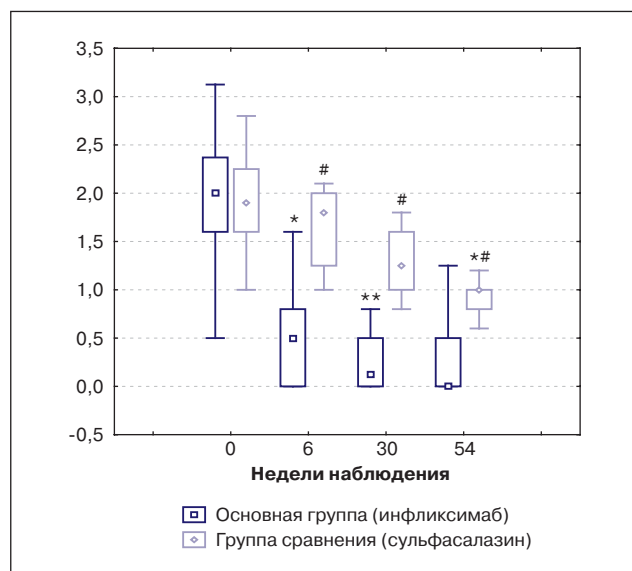
Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

наблюдения у больных, лечившихся сульфасалазином, отмечалась статистически значимая положительная динамика только ряда клинических показателей активности болезни: уменьшение числа суставов с активным артритом, суставов с ограничением подвижности, боли

и активности болезни по ВАШ. Лабораторные показатели активности — СОЭ и сыровоточный уровень СРБ также снизились, однако их значения оставались выше нормальных (рис. 1–7). Подъемы температуры прекратились у 2 (4%) больных из 11, утренняя скованность

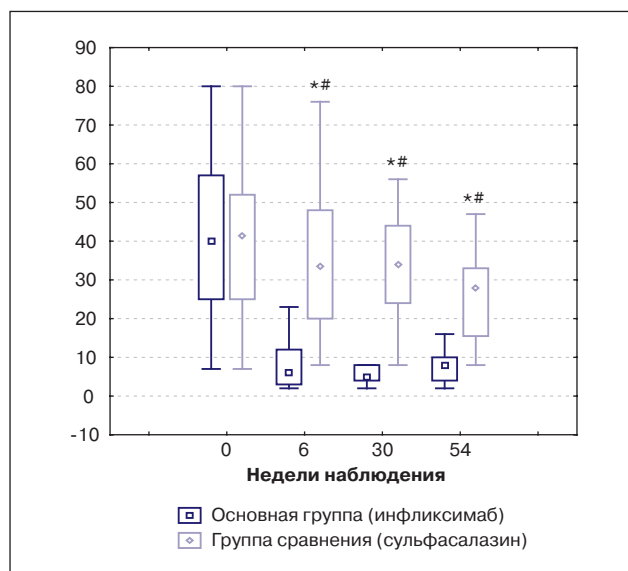
Рис. 5. Динамика оценки функциональной способности (опросник CHAQ) у больных ЮАС в сравниваемых группах



Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

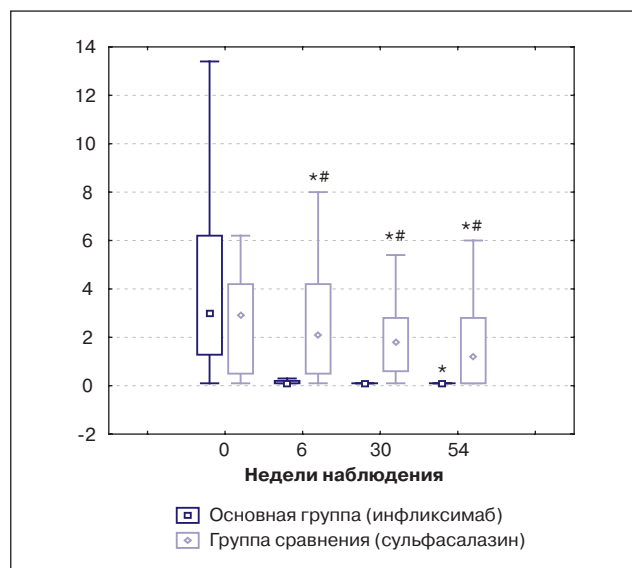
Рис. 6. Динамика СОЭ у больных ЮАС в сравниваемых группах



Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

Рис. 7. Динамика сывороточной концентрации СРБ у больных ЮАС в сравниваемых группах



Примечание.

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением;
$p < 0,001$ — по сравнению с показателем в группе пациентов, получавших инфликсимаб.

в суставах продолжала беспокоить 18 (37%) пациентов из 22, энтезопатии — 9 (18%) из 12 (см. табл. 4).

По критериям ACR Pedi через 30 нед наблюдения 30% улучшение было зарегистрировано у 100 и 38% больных, лечившихся инфликсимабом и сульфасалазином,

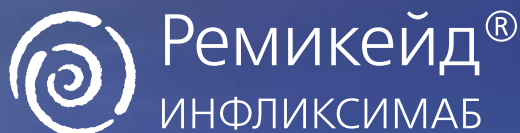
50% улучшение — у 98 и 18%, 70% улучшение — у 79 и 5%, соответственно. Статус неактивной болезни был зафиксирован у 18%, а лекарственная ремиссия — у 12% пациентов, получавших лечение инфликсимабом (рис. 8, 9).

Через 1 год терапии (54 нед) у больных, получавших терапию инфликсимабом, сохранялась достигнутая ранее положительная динамика со стороны клинических и лабораторных показателей активности болезни (число суставов с активным артритом, суставов с ограничением функции, оценка активности болезни по ВАШ врачом и пациентом, оценка функциональной способности — с помощью CHAQ, уровень СОЭ и СРБ). Кроме того, отмечалось улучшение функции в пораженных суставах. У больных, лечившихся сульфасалазином, снизились все показатели активности, однако степень улучшения была статистически значимо ниже, чем у детей, лечившихся инфликсимабом.

Глобальная оценка эффективности проведенного лечения по критериям ACR Pedi показала, что через 1 год лечения 30% улучшение было зарегистрировано у 100 и 78%, лечившихся инфликсимабом и сульфасалазином, 50% улучшение — у 100 и 42%, соответственно, 70% улучшение — у 89 и 12%, соответственно. Статус неактивной болезни был отмечен у 42 и 2% больных, получивших лечение инфликсимабом и сульфасалазином, соответственно. Лекарственная ремиссия была зарегистрирована у 18% детей на фоне терапии инфликсимабом. За все время наблюдения от применения НПВП удалось отказаться 90 и 16% больным, лечившихся инфликсимабом и сульфасалазином, соответственно.

Нежелательные явления

За весь период наблюдения нежелательные явления были зарегистрированы у 17 и 26% детей, лечивших-



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, псориатический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакция 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 псориатического артрита: 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 встроением 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 врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориатического 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 встроением 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, лимфопения, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофтальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиноз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, пеллеи, 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, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, 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 стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных очагов, оппортунистическая инфекция (туберкулез, инфекция атипичной, микобактерий, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), энцефалопатический шок, сыпороточная болезнь, васкулит, панцистит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный склероз, репубулярный неври), синдром Гийена-Барре, неропатия, 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. Производитель: Сентокор Б.В., Эйшвейггейт 101, 2333 CV, Лейден, Нидерланды. Примечание: По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГНХ им. П.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д. 41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау», часть MSD по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр. 2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Внимание! Полную информацию о препарате Ремикейд® смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «Шеринг-Плау», часть MSD
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-REM-10-02-10



Рис. 8. Эффективность терапии сульфасалазином у больных ЮАС по критериям ACR Pedi

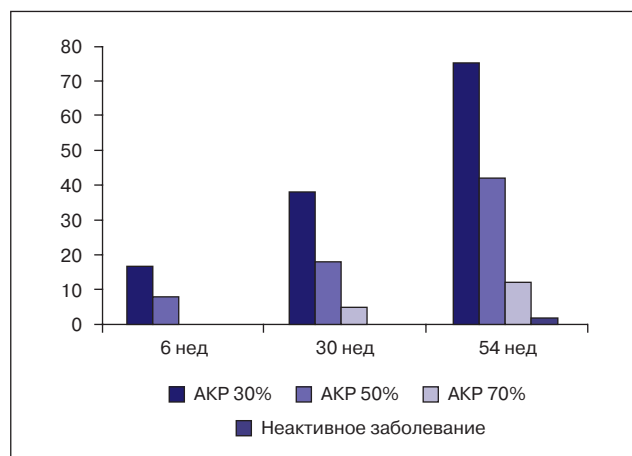
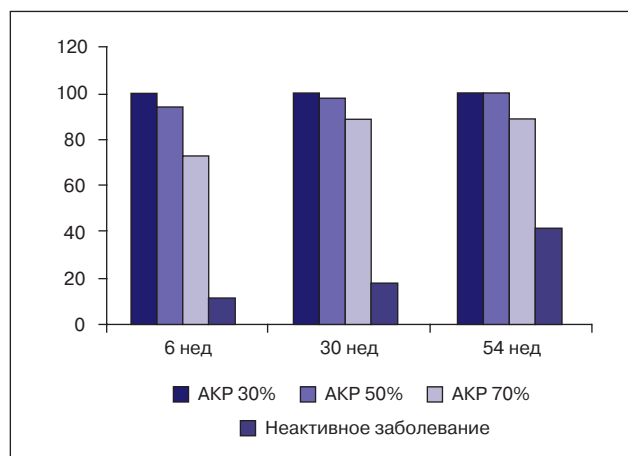


Рис. 9. Эффективность терапии инфликсимабом у больных ЮАС по критериям ACR Pedi



ся инфликсимабом и сульфасалазином, соответственно. На фоне терапии сульфасалазином наиболее часто отмечались гепатотоксический эффект, проявлявшийся повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, а также кратковременные диспепсические явления в виде тошноты и болей в животе. На фоне терапии инфликсимабом преобладали трансфузионные реакции, проявлявшиеся кратковременным субфебрилитетом, головной болью, тошнотой/рвотой. Указанные симптомы купировались самостоятельно. Серьезные побочные эффекты развились у 3 (5,2%) больных, среди них: аллергический артрит, гриппоподобный синдром и аллергическая реакция, сопровождающаяся головокружением, тошнотой и рвотой, что потребовало внутривенного введения глюкокортикоида (табл. 5).

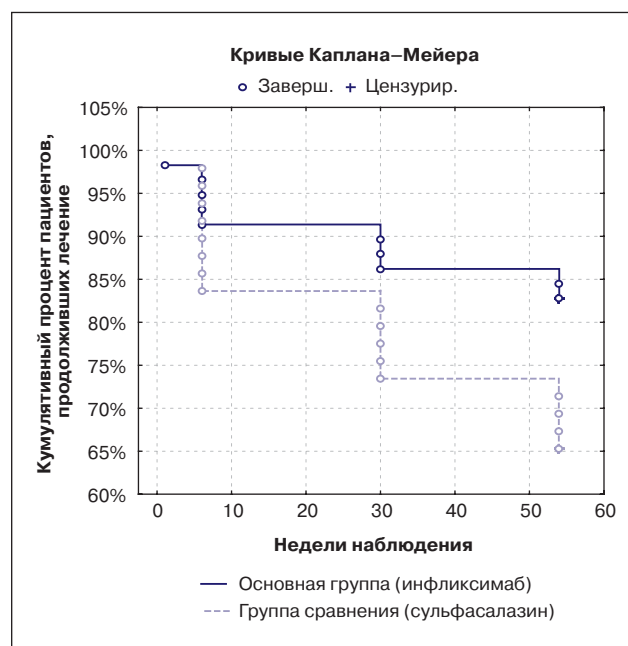
Отмена препаратов

За весь период наблюдения инфликсимаб был отменен у 10 (17%) больных, сульфасалазин — у 17 (35%). Кумулятивный процент больных, продолживших лечение сульфасалазином и инфликсимабом, на 30 нед наблюдения составил 73 и 86%, на 54 нед — 65 и 82%, соответственно (рис. 10). В связи с нежелательными явлениями сульфасалазин был отменен у 6 (12%) детей, инфликсимаб — у 3 (5%). Основными причинами отмены инфликсимаба явилось: достижение 18-летнего возраста — у 1 (1,7%), обострение иридоциклита — у 2 (3,4%), вторичная неэффективность — у 7 (12%) больных. Основными причинами отмены сульфасалазина явились: головная боль, головокружение — у 1 (2%) больного, лейко- и эритроцитопе-

Таблица 5. Нежелательные явления, возникшие у больных ЮАС на фоне терапии

Нежелательные явления	Группа сравнения, абс. (%)	Основная группа, абс. (%)
Всего	13 (26,5)	10 (17)
Субфебрилитет	—	2 (3,4)
Диспепсические явления	2 (4)	1 (1,7)
Головная боль, головокружение	1 (2)	2 (3,4)
Аллергический артрит	—	1 (1,7)
Гриппоподобный синдром	—	1 (1,7)
Аллергическая реакция, сопровождающаяся головокружением, тошнотой, рвотой	—	1 (1,7)
Гепатотоксический эффект	9 (18)	—
Лейко- и эритропения	1 (2)	—
Обострение иридоциклита	—	2 (3,4)

Рис. 10. Длительность терапии инфликсимабом и сульфасалазином у детей с анкилозирующим спондилоартритом



ния — у 1 (2%), гепатотоксический эффект — у 4 (8%), вторичная неэффективность препарата — у 11 (22%) детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать ряд заключений. У больных тяжелым и среднетяжелым течением ЮАС ингибитор ФНО α — инфликсимаб был эффективней, чем классический иммунодепрессант сульфасалазин. Анти-ФНО терапия обеспечила статистически значимое снижение всех клинических и лабораторных показателей активности болезни, улучшение функции суставов и повышение

качества жизни у 100% больных уже через 6 нед терапии. Улучшение было стойкое и сохранялось в течение всего периода наблюдения. Терапевтическая эффективность сульфасалазина была ниже, чем у инфликсимаба. Статус неактивной болезни и лекарственной ремиссии через 54 нед был зарегистрирован у 42% больных, лечившихся инфликсимабом и лишь у 2% — сульфасалазином. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что анти-ФНО терапия может применяться для достижения быстрого, стойкого противовоспалительного эффекта у больных тяжелым ЮАС, рефрактерным к НПВП и сульфасалазину.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Эффективность инфликсимаба у больных ювенильным анкилозирующим спондилоартритом // Вопросы современной педиатрии. 2009. 8 (2). С. 20–27.
2. Бочкова А.Г. Анкилозирующий спондилит. М.: Институт ревматологии РАМН, 2005. С. 3–26.
3. Никишина И.П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Практическое руководство по детским болезням. Том III / под общей ред. В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцев. М.: Медпрактика, 2004. С. 620–649.
4. Кузьмина Н.Н. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. Детская ревматология: Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.К. Баженовой. М.: Медицина, 2002. С. 141–182.
5. Марканова А.М., Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Эффективность сульфасалазина и низких доз метотрексата у детей, страдающих олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита // Российский педиатрический журнал. 2001. 4. С. 34–37.
6. Nissila M., Lehtinen K., Leirisalo-Repo M. et al. Sulphasazine in the treatment of ankylosing spondylitis: a twenty-six-week placebo-controlled clinical trial // Arth. Rheum. 1998. 31. P. 1111–1116.
7. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. М.: Веди, 2007. 236 с.
8. Fearon U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis // Clin. Exp. Dermatol. 2001. 26. P. 333–337.
9. Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases // Arthritis Res. 2002. 4 (Suppl. 2). P. 534–540.
10. Mease P., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression // Arthritis Rheum. 2004. 50. P. 2264–2272.
11. Beutler B.A. The role of tumor necrosis factor in health and disease // J. Rheumatol. 1999. 26 (Suppl. 57). P. 16–21.
12. Granfors K., Marker-Hermann E., De Kayser F. The cutting edge of spondyloarthritis research in the millennium // Arthritis Rheum. 2002. 46 (3). P. 606–613.
13. Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers // Ann. Rheum. Dis. 2005. 64 (Suppl. 2). P. 78–82.
14. Бадочкин В.С. Эффективность ингибиторов биологического ответа при псориатическом артрите // Врач. 2005. 5. С. 48–52.
15. Reed M.R., Taylor A.L. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis // Intern. Med. J. 2008. 38 (10). P. 781–789.
16. Haibel H., Song I.H., Rudwaleit M. et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 week in daily practice // Clin. Exp. Rheumatol. 2008. 26 (2). P. 247–252.
17. Braun J., Deodhar A., Dijkmans B. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period // Arthritis Rheum. 2008. 59 (9). P. 1270–1278.
18. Griffoil I., Giraudeau B., Mulleman D. et al. Infliximab for treating axial spondylarthritis in everyday practice // Joint Bone Spine. 2009. 76 (1). P. 39–43.
19. Румянцева О.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. 2006. 4. С. 11–19.
20. Preur A.M., Dougados M., Lestrat V., Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondyloarthritis in children: a multicenter cross-sectional European study // Arthritis Rheum. 1992. 35 (Suppl.). P. 190.
21. Ruperto N., Lovell D.J., Quartier P. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. 2008. 372 (9636). P. 383–391.
22. Wallace C.A., Ruperto N., Gannini E. et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. 2004. 31 (11). P. 2290–2294.