

УДК 616.72-002.77:61.503

Е.С. Жугрова, В.И. Мазуров, В.В. Рассохин, Е.В. Завьялкина

ПРИМЕНЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБА (РЕМИКЕЙДА) У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, протекающее с преимущественным поражением периферических суставов и развитием в них эрозивно-деструктивных изменений. Распространенность РА в популяции составляет от 0,6 до 1,6 % [1, 2]. Известно, что РА поражает лиц трудоспособного возраста и ведет к инвалидизации и прогрессирующему снижению функциональной способности суставов [3].

Несмотря на современные принципы лечения, у 23 % пациентов не удается достигнуть клинического улучшения течения РА. Применяемые базисные противовоспалительные препараты (БПВП) далеко не всегда контролируют активность заболевания и имеют ряд побочных эффектов. В связи с этим продолжается поиск новых препаратов, способных существенно улучшить течение РА и уменьшить количество побочных эффектов [3, 4].

Начало XXI в. ознаменовалось внедрением в клиническую практику нового класса БПВП, так называемых «биологических» препаратов [3, 4]. Одним из представителей данной группы лекарственных средств является инфликсимаб (ИНФ), который с 2002 г. стал использоваться в лечении РА. Однако до настоящего времени остаются не решенными вопросы о длительности его применения, частоте возможных побочных эффектов и наиболее значимых преимуществах в лечении различных клинических вариантов РА.

Целью исследования явилось сравнение эффективности комбинированной терапии ИНФ и метотрексатом (МТ) с монотерапией МТ у пациентов РА.

Материалы и методы исследования. Обследовано 50 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR (1987); средний возраст составил $52,5 \pm 2,0$ года; длительность заболевания $10,4 \pm 1,1$ года. Обследованные больные были разделены на 2 группы: в I группе проводилась комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом. Во II группе - группе контроля - больные получали монотерапию МТ. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа больных, получающих ремикейд (n=30)	Группа больных, получающих традиц. терапию (n=20)
1	2	3
Возраст (лет)	$52,5 \pm 2,0$	$56,0 \pm 2,9$
Длительность заболевания (лет)	$10,4 \pm 1,1$	$9,0 \pm 2,3$

© Е.С. Жугрова, В.И. Мазуров, В.В. Рассохин, Е.В. Завьялкина, 2007

1	2	3
Пол		
женский	27 (90)	18 (90)
мужской	3 (10)	2 (0)
Клинико-иммунологический вариант РА		
серопозитивный	30 (100)	20 (100)
серонегативный		
Степень активности РА		
II	12 (40)	8 (40)
III	18 (60)	12 (60)
Рентгенологическая стадия		
I	0	0
II	5 (16,6)	9 (45)
III	23 (76,6)	10 (50)
IV	2 (6,8)	1 (5)
Функциональный класс		
I	6 (20)	1 (5)
II	22 (73,3)	16 (80)
III	2 (6,7)	3 (15)

Примечание. В скобках приведены значения в процентах.

Как видно, группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, активности и стадии заболевания. Все пациенты были серопозитивны по РФ и имели системные проявления (табл. 2).

Таблица 2
Системные проявления у обследованных больных РА

Показатель	I группа	II группа
Амиотрофия	16 (53,3)	12 (60)
Лимфаденопатия	16 (53,3)	10 (50)
Анемия	12 (40)	8 (40)
Снижение массы тела	10 (33)	8 (40)
Лихорадка	12 (40)	10 (50)
Ревматоидные узелки	6 (20)	6 (30)
Ревматоидный васкулит	2 (3,81)	1 (5)
Диффузный интерстициальный фиброз легких	8 (15,3)	4 (20)

Примечание. В скобках приведены значения в процентах.

Степень активности РА с учетом индекса активности DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) в I группе больных была высокой ($DAS28 > 5,1$), во II группе - умеренной ($DAS28 > 3,2 < 5,1$) у 3 пациентов (15 %) и высокой ($DAS28 > 5,1$) у 17 (85 %) больных. Больные I группы получали комбинированную терапию МТ в дозе 10-12,5 мг/нед. и ИНФ из расчета 3 мг/кг внутривенно капельно по схеме введения через 2 и 6 недель (после первого введения) и далее через каждые 8 недель. Пациенты II группы - группы контроля получали монотерапию МТ в начальной дозировке 7,5-10 мг/нед. В дальнейшем доза МТ повышалась каждые 2 недели на 2,5 мг до 20 мг/нед. Кроме того, пациентам при необходимости назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС).

Обследование пациентов включало изучение клинических показателей - количества болезненных и припухших суставов, показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ): оценка пациентом боли, общая оценка активности заболевания пациентом и врачом, оценка пациентом общего состояния здоровья, а также продолжительности утренней скованности.

Из лабораторных показателей активности заболевания определялось СОЭ. Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям ACR 20, 50 и 70 % улучшения на 22-й неделе, DAS28 3V, качество жизни оценивалось с помощью опросника HAQ. Обследование проводилось до, через 2-3, 6, 14 и 22 недели лечения.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программного пакета Statistica 6.0. (StatSoft, USA) с использованием непараметрического метода Вальда-Вольфовича, коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. В I группе пациентов наблюдалась статистически значимая положительная динамика клинических показателей суставного синдрома, что выражалось в уменьшении количества болезненных и припухших суставов, уменьшении интенсивности боли и улучшении общего состояния по шкале ВАШ. В группе контроля отмечалась менее значимая динамика клинических показателей, и только к 22-й неделе лечения выявлено статистически значимое снижение клинических параметров по сравнению с исходными. Статистически значимые различия между группами в изменении изучаемых клинических показателей определялись к 6-й неделе лечения (табл. 3).

Таблица 3
Динамика клинических показателей у больных РА

Показатель	Исходно	2-я нед.	6-я нед.	14-я нед.	22-я нед.
Счет припухших суставов ¹					
	I группа	22,4±0,9	18,6±1,0	14,5±1,1	20,0±2,8*
II группа	28,0±3,0	27,6±2,6	27,0±3,3	26,2±2,7	24,9±0,9*
			p<0,05	p<0,05	
Счет болезненных суставов ²					
	I группа	22,4±0,9	18,6±1,0*	14,5±1,1*	20,0±2,8*
II группа	28,0±3,0	27,0±2,6	27,0±3,3	26,2±2,7	25,9±0,9*
			p<0,05	p<0,05	p<0,05
Оценка интенсивности боли по ВАШ ³ (0-10), мм					
	I группа	90,4±1,6	65,9±1,7*	52,8±1,2*	37,6±4,4*
II группа	69,1±5,1	65,8±5,1	65,8±4,2	64,6±3,0	65,1±2,1*
			p<0,05	p<0,05	p<0,05
Оценка активности заболевания пациентом, ВАШ ⁴ (0-10), мм					
	I группа	87,2±1,9	70,1±2,0*	52,8±1,2*	37,6±4,4*
II группа	74,2±3,3	65,9±4,7	68,7±4,8	68,7±2,2	69,4±1,8*
			p<0,05	p<0,05	p<0,05

¹ Оценка 44 суставов. ² Оценка 76 суставов. ³ 0 - нет боли, 10 - максимум. ⁴ 0 - хорошо, 10 - плохо.

Оценивая динамику лабораторных параметров, отражающих уровень воспаления, в I группе больных, следует отметить статистически значимое снижение СОЭ уже после первой инфузии ИНФ с $33,5 \pm 3,1$ до $22,5 \pm 2,4$ мм/ч. К 22-й неделе лечения наблюдалось дальнейшее снижение СОЭ до $17,0 \pm 5,2$ мм/ч ($p < 0,005$). Во II группе к 22-й неделе лечения отмечалась лишь тенденция к снижению СОЭ с $27,7 \pm 3,4$ до $25,8 \pm 1,9$ мм/ч (рис. 1).

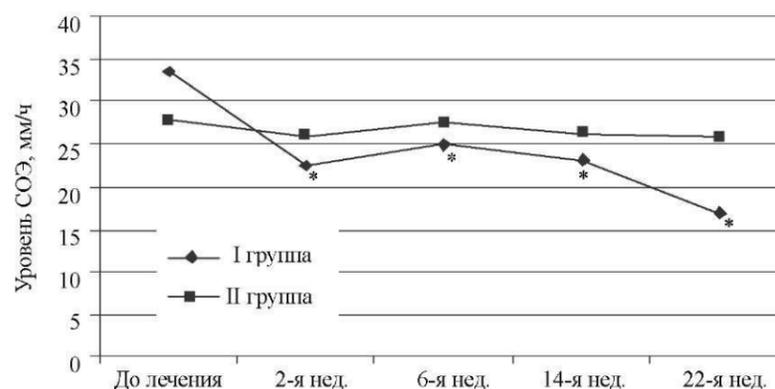


Рис. 1. Уровень СОЭ у обследованных больных РА в зависимости от длительности лечения (* $p < 0,001$)

В I группе больных РА к 22-й неделе лечения отмечалось достоверное снижение DAS28 3V с 7 до 4,2 ($DAS28 > 3,2 < 5,1$), что соответствует умеренной активности заболевания и удовлетворительному ответу на терапию по критериям ELUAR (A DAS28). У пациентов II группы на фоне проводимого лечения степень активности заболевания оставалась высокой, и к 22-й неделе DAS28 3V достигло 5,6 ($DAS28 > 5,1$) ($p > 0,05$) (рис. 2).

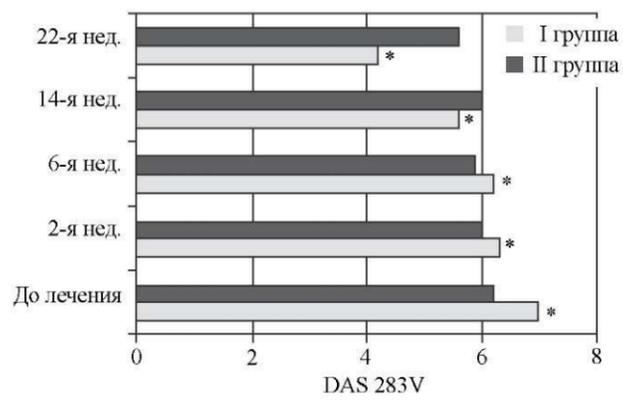


Рис. 2. DAS283V у обследованных больных в зависимости от длительности лечения (* $p < 0,05$)

При оценке клинического улучшения согласно критериям ACR у больных I группы к 22-й неделе лечения 20, 50 и 70 % улучшения достигли 26, 50 и 24 % больных

соответственно. Во II группе улучшения ACR20 достигли 47, ACR50 - 13 %, ACR70 - 10 % больных, ответа на терапию не получено у 30 % больных (рис. 3). Качество жизни больных оценивалось с помощью опросника HAQ. В I группе исследования отмечалось более значимое снижение индекса HAQ - с 2,8 (исходно) до 0,5 к 22-й неделе лечения ($p < 0,001$) - по сравнению со II группой, где снижение показателей HAQ было менее значимым - с 2 до 1,8 (табл. 4).

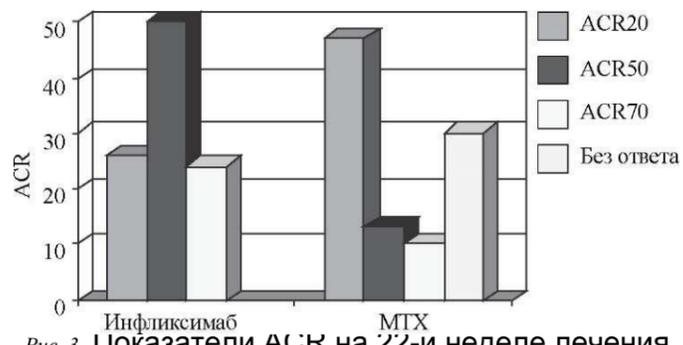


Рис. 3. Показатели ACR на 22-й неделе лечения

Таблица 4

Группа	Исходно	2-я нед.	6-я нед.	14-я нед.	22-я нед.	p
I	2,8	2,5	1,4	1	0,5	<0,001
II	2	2	1,9	1,8	1,6	<0,05

Динамика HAQ у обследованных больных

Нами была выявлена прямая корреляционная связь между индексом HAQ и DAS28 ($r = 0,6; \wedge < 0,03$), а также обратная корреляционная связь между ACR и индексом HAQ ($r = -0,6; \wedge < 0,01$).

Таким образом, комбинированная терапия ИНФ и МТ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ и ведет к значимому клиническому улучшению, увеличению функциональных способностей суставов у больных РА.

Summary

Zhugrova E. S., Mazurov V. I., Rassokhin V. V., Zavialkina E. V. Infliximab (Inx) application for patients sick with rheumatoid arthritis.

Aim. To compare efficiency of combined Infliximab (Inx) and Methotrexate (M) therapy versus monotherapy with Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (RA). Material and methods. The study comprised 50 patients (45 female, 5 male) with an average age of $52,5 \pm 2,0$ years. Average duration of RA was $10,4 \pm 1,1$ years. The examination included clinical and acute phase rates. The efficiency of the treatment was estimated using ACR 20 %, 50 %, 70 %, improvements, DAS283V and HAQ tests. All patients were divided into two groups: patients in group I were treated with combined Inx and M therapy; patients in group II were treated with MT. Results. By the 22nd week patients in group I achieved significant decrease in DAS283V from 7 to 4,2, while patients in group II had DAS283V 5,6. The improvement in ACR criteria of 20 %, 50 %, 70 % was achieved in 26 %, 50 %, 24 % of patients after 22 weeks, accordingly. The improvement in ACR data in group II

was achieved in 47 %, 13 %, 10 % of patients, accordingly, and 30 % of no response. More significant decrease in HAQ index was in group I. Conclusion. Combined therapy with Inx and M results in decreasing RA activity and improving clinical status, joint function and quality of life.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, tumour necrosis factor- α , infliximab, glucocorticoids, quality of life, HAQ, DAS28, ACR.

Литература

1. Мазуров В. И., Лула А. М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб., 2000. 96 с.
2. Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review // *Rheumat. (Oxford)*. 2002. Vol 41. P. 1346-1356.
3. Hurst S., Kallan M. J., Wolfe F. J. et al. Methotrexate, hydroxychloroquine and intramuscular gold in rheumatoid arthritis: relative area under the curve effectiveness and sequence effects // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. P. 1639-1645.
4. Aletaha D., Smolen J. S. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses // *Rheumatol. (Oxford)*. 2002. Vol. 41. P. 1367-1374.
5. Zink A., Listing J., Kary S. et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy // *Ann. Rheumatol. Dis.* 2005. Vol. 64. P. 1274-1279.
6. Aletaha D., Smolen J. S. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study // *J. Rheumatol.* 2002. Vol. 29. P. 1631-1638.

Статья принята к печати 21 марта 2007 г.

