

УДК 616.72–002.77–085.276

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА  
(РЕМИКЕЙДА) В ПРАКТИКЕ  
ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА**

Ткаченко Наталья Геннадьевна  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

Сафонова Светлана Григорьевна – к.м.н.  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

Чимерева Ирина Сергеевна  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

Иванчуря Галина Сергеевна  
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия*

В данной статье проанализирован опыт применения инфликсимаба в мировой практике лечения ревматических заболеваний и, в первую очередь, ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), анкилозирующего спондилита (АС), представлен собственный опыт работы с препаратом. Показано, что включение инфликсимаба в комплексное лечение РА, ПА, АС способствовало значительному повышению эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП), РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ (РА), ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ (ПА), АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ (АС), ИНГИБИТОР ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )

UDC 6616.72–002.77–085.276

**THE EXPERIENCE OF INFLIXIMAB  
(REMIKEID) USING IN RHEUMATOLOGIC  
PRACTICE**

Tkachenko Natalia Gennadievna  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia*

Safonova Svetlana Grigorievna – Ph.D. (Med.)  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia*

Chimereva Irina Sergeevna  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia*

Ivanchura Galina Sergeevna  
*SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia*

The article presented the experience of infliximab using in world practice for treatment of rheumatologic diseases, especially, rheumatologic arthritis (RA), psoriatic arthritis (PA), ankylosing spondylitis (AS). The own experience of drug using was shown. It was demonstrated that infliximab application in complex treatment of RA, PA, AS led to substantial increasing of therapy efficacy.

Key words: RECOMBINANT BIOLOGICAL PREPARATES (RBP), RHEUMATOLOGIC ARTHRITIS (RA), PSORIATIC ARTHRITIS (PA), ANKYLOSING SPONDYLITIS (AS), INHIBITING FACTOR OF TUMOR NECROSIS (FTN-SS)

Прогресс биологии и медицины в конце прошлого века привел к созданию принципиально новых лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволило в корне изменить течение многих ревматических заболеваний и, в первую очередь, ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПА), анкилозирующего спондилита (АС). Применение ГИБП в лечении этих заболеваний позволило не только снизить активность болезни и замедлить ее прогрессирование, но и добиться стойкой ремиссии, особенно при РА, что существенно улучшило качество жизни пациентов.

Однако высокая стоимость данного вида лечения ограничивает его доступность для больных, нуждающихся в этих препаратах, даже в экономически высокоразвитых странах. К сожалению, в России отсутствует единая база данных пациентов, находящихся на лечении ГИБП, и тем более нет данных о числе нуждающихся в этой терапии. Проведенная в Научно-исследовательском институте ревматологии Российской академии медицинских наук (НИИР РАМН) работа по изучению потребности в ингибиторах фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) при РА показала, что в них нуждаются 52,7 % пациентов, а 9,5 % больным абсолютно показано назначение ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

В настоящее время в РФ зарегистрировано 4 ингибитора ФНО- $\alpha$ . Из них только инфликсимаб входит в стандарты лечения РА, ПА, АС и доступен в практической деятельности врача-ревматолога.

### **Понимание механизмов заболеваний**

Ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПА) являются иммуноопосредованными заболеваниями, общим для которых служит воспалительный механизм, подпитываемый избыточной продукцией цитокинов, особенно ФНО- $\alpha$ . Данный цитокин воздействует как прямо, так и косвенно на

воспалительные явления при указанных заболеваниях. ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку макрофагами и иными клетками прочих провоспалительных цитокинов (к примеру, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), вызывает активацию Т-лимфоцитов и индуцирует экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии, которые увеличивают инфильтрацию Т-лимфоцитами, и сосудистых факторов роста, стимулирующих ангиогенез и пролиферацию кератиноцитов. ФНО- $\alpha$  также участвует в дифференцировке и созревании остеокластов – ключевых клеток в процессе костной деструкции при артритах – и стимулирует выработку фибробластами, остеокластами и хондроцитами протеиназ, разрушающих суставной хрящ и костную ткань.

Типичные симптомы воспаления при РА включают отечность и болезненность суставов, общее недомогание и утреннюю скованность в суставах. При прогрессировании РА продолжающееся воспаление приводит к перманентному повреждению хрящей, костей, сухожилий и связок с последующей деструкцией суставов и инвалидизацией.

Анкилозирующий спондилит (АС) является, в первую очередь, болезнью осевого скелета с вовлечением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. Его основные клинические симптомы – боли в спине воспалительной этиологии и потеря гибкости. Вовлечение внеосевых суставов может включать периферический артрит (чаще всего – коленных суставов), энтезит и дактилит. У пациентов с АС широко распространены внесуставные проявления; они могут затрагивать глаза, желудочно-кишечный тракт, легкие, сердце и кости.

Псориатический артрит (ПА) характеризуется повреждением суставов с сопутствующими болезненностью и отечностью. Заболевание схоже с РА, но его симптомы менее выражены. При ПА часто встречаются поражение ногтей, псориатические элементы на коже, энтезит и дактилит. Псориаз ногтей ассоциируется с высокой частотой вовлечения суставов и более агрессивной прогрессирующей формой заболевания.

В связи с вышеизложенным, важную роль в лечении РА, АС, ПА играют контроль воспаления и быстрое подавление выработки цитокинов. С сознанием данного факта и появлением ингибиторов ФНО- $\alpha$  больным РА, АС, и ПА предоставлен большой выбор лечебных методик, чем когда-либо прежде. Широко используемый в клинической практике ингибитор ФНО- $\alpha$  инфликсимаб за долгие годы применения в полной мере продемонстрировал свою эффективность и безопасность. Большой объем данных, полученных в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований, крупных регистров и постмаркетинговых исследований, показывает, что инфликсимаб эффективен в отношении симптомов заболевания, обеспечивает быстрое и длительное подавление воспаления, предотвращает рентгенологическое прогрессирование заболевания и обеспечивает приемлемый профиль безопасности при РА, АС и ПА. Согласно современному пониманию проблемы, значительному объему данных и повышению доверия в отношении использования инфликсимаба, его можно рассматривать как хорошо изученный и доступный препарат для борьбы с воспалительными ревматическими заболеваниями.

### **Лечение воспалительных ревматических заболеваний**

Контроль заболевания для РА, АС и ПА различен. При АС нестероидные противовоспалительные средства могут замедлить и приостановить рентгенологические изменения, хотя они эффективны не для всех пациентов. При легком течении ПА применение нестероидных противовоспалительных средств также может быть достаточным для контроля симптоматики и повреждения суставов. Тем не менее, при РА основой лечения являются базисные противовоспалительные препараты (например, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид). Применение указанных препаратов также эффективно при ПА, при периферическом

артрите у пациентов с АС, но не при поражении позвоночника, где они практически не работают. Кортикостероиды также обладают болезнью-модифицирующими свойствами. При РА они используются в сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Кортикостероиды также используются в терапии олигоартрита при ПА. Длительное применение этих препаратов ограничивается профилем их безопасности.

Несмотря на то, что применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов эффективно для многих пациентов с РА и ПА, значительная их доля требует иного подхода. До появления биологических методов лечения альтернативных препаратов не существовало, и с помощью терапии часто недостаточно было контролировать заболевание. Инфликсимаб был первым биологическим препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность при РА, АС и ПА.

### **Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите (РА)**

Инфликсимаб продемонстрировал высокую степень эффективности в лечении как раннего РА, так и РА в развернутой и поздней стадиях. Эффективность препарата у пациентов с ранним РА является критически важным аспектом. Пациенты с быстро прогрессирующим заболеванием должны быть выявлены на раннем этапе болезни. Однако несвоевременное направление пациентов к ревматологу, высокая стоимость ГИБП делают недоступным применение этих препаратов именно на ранней стадии заболевания. Инфликсимаб также продемонстрировал свою эффективность у пациентов с РА в развернутой стадии. Исследование АТТРАСТ было посвящено оценке эффективности и применения инфликсимаба у 428 пациентов с активным РА длительностью 7,2–9,0 лет.

### **Эффективность инфликсимаба при анкилозирующем спондилите (АС)**

Инфликсимаб обеспечивает быстрое снижение активности заболевания у пациентов с АС. Ингибитор ФНО- $\alpha$  влияет на воспалительные процессы как при суставных, так и при внесуставных проявлениях АС. Согласно полученным у пациентов исследования ASSERT данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), инфликсимаб индуцирует положительную динамику изменений в позвоночнике. Было также установлено, что инфликсимаб смягчает внесуставные проявления АС, влияющие на снижение качества жизни и указывающие на худшие исходы заболевания.

### **Эффективность инфликсимаба при псориатическом артрите (ПА)**

Инфликсимаб – высокоэффективный препарат для лечения различных проявлений ПА, в том числе суставных симптомов и таких внесуставных проявлений, как дактилит, энтезит, поражение ногтей и кожи. Эффективность использования инфликсимаба при ПА была оценена в исследованиях IMPACT 1 и IMPACT 2. Препарат подавляет прогрессирование рентгенологического поражения суставов при ПА, а также улучшает функциональный статус при ПА независимо от выраженности исходных рентгенологических изменений.

### **Собственный опыт применения инфликсимаба у пациентов с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПА)**

На базе Краевой клинической больницы № 2 г. Краснодара инфликсимаб (ремикейд) применяется с 2005 г. В 2013 г. лечение этим препаратом получали 15 пациентов. Терапия проводилась, согласно рекомендациям, на 0, 2, 6 неделях, затем – каждые 8 недель. Из пациентов женщин было 9, мужчин – 6.

Препарат использовали при следующих заболеваниях:

- ревматоидный артрит – 4 пациента;
- псориатический артрит – 5 пациентов;
- анкилозирующий спондилит – 6 пациентов.

Монотерапию инфликсимабом получали 4 пациента. У остальных пациентов продолжалась терапия синтетическими базисными препаратами (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид), 3 пациента ежедневно принимали преднизолон в дозе 5–15 мг.

Назначение инфликсимаба позволило получить клинический эффект после 2–3-х инфузий в виде улучшения самочувствия: уменьшения выраженности и продолжительности утренней скованности, количества болезненных и припухших суставов, снижения показателей лабораторной активности – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), улучшение функционального статуса, по сравнению с исходными значениями.

На фоне терапии ремикейдом были отмечены и различные осложнения, которые явились у некоторых пациентов поводом для дополнительного назначения:

- антибактериальной терапии (инфекция мочевых путей была у 2-х пациентов без отмены ингибитора ФНО- $\alpha$ , внебольничная пневмония – 1 пациент без отмены препарата, но увеличен интервал между инфузиями и снижена доза препарата);

- противовирусной терапии (*herpes zoster* у 1 пациентки без отмены препарата, но увеличен интервал между инфузиями).

Две пациентки были переведены на терапию другими ГИБП из-за резистентности к препарату. Наблюдения за пациентами, завершившими терапию ремикейдом, продолжаются.

## **Выводы**

Включение инфликсимаба в комплексное лечение РА, АС, ПА способствовало значительному повышению эффективности проводимой терапии с индукцией ремиссии у некоторых пациентов или значительному уменьшению активности заболевания, увеличению функциональных возможностей суставов. Никаких новых или неожиданных проблем со стороны безопасности препарата за период его применения не возникло. Инфликсимаб в целом хорошо переносится при надлежащем отборе пациентов врачами и соблюдении показаний и противопоказаний к его применению. Как и при использовании любого препарата, ответ пациентов на лечение может быть неодинаковым. Определенное количество пациентов не отвечает на терапию, недостаточно отвечает на лечение или теряет первоначальный хороший ответ на терапию инфликсимабом. У таких больных эффективными могут оказаться другие ГИБП. Важным моментом является желание врачей-ревматологов внедрять широкий спектр ГИБП при отсутствии финансовых ограничений.

### Список литературы

1. *Josef S. Smolen, Paul Emery. Infliximab: 12 years of experience, 2011.*
2. *Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres // Ann. Rheum. Dis. 2010; 69: 1803–8.*
3. *Krishan E., Lingela B., Bruce B., Fries J. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments // Ann. Rheum. Dis. 2012; 71: 213–8*
4. *Балабанова Р.М., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. 2012. № 6.*
5. *Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Тульных М.Ю. и др. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2012. № 6.*
6. *Клинические рекомендации по ревматологии. Ассоциация ревматологов России, 2010.*
7. *Материалы VI съезда ревматологов России. М., 2013.*