

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.72-08-031.84

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕМИКЕЙДА В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Ф. Сорока, И.П. Григорчук, Аликевич И.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

*Резюме.**Цель.* Изучить эффективность и безопасность ремикейда при РА.*Материал и методы.* 20 больных достоверным РА, соответствующих критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. 18 жен и 2 муж, возраст 30-60 лет и старше, длительность заболевания от 3 до 10 лет и более. У 14 чел активность РА соответствовала II-ой, у 6-III-ей степени. Все пациенты задолго до начала исследования получали метотрексат в дозе 7,5-10 мг/нед и НПВП, 4 чел применялся метинпред 4-8 мг/сут. Ремикейд вводился в/в капельно из расчета 3 мг/кг массы больного на 250,0 мл физраствора в течение 2-х часов через 0, 2, 6, 8 нед (всего 9 инфузий в течение 54 нед).*Результаты.* Полный курс лечения ремикейдом на фоне метотрексата проведен у 19 чел. У всех отмечался быстрый (после 1-ой инфузии) положительный эффект в виде достоверного уменьшения числа воспаленных суставов, продолжительности утренней скованности и СОЭ. Результаты 54 нед курса расценены как «отличные» у 9, «хорошие» - у 8 и «удовлетворительные» - у 2 чел. В 6 случаях достигнута ремиссия. Переносимость ремикейда была удовлетворительной. Лишь у 1 пациента во время 7-ой инфузии развился бронхоспазм и отек Квинке, в связи с чем она была исключена из дальнейшего исследования. Преходящая гипотония отмечалась у 2-х больных, в 3-х случаях развились инфекционные осложнения (отит, пневмония), потребовавшие применения антибиотиков.*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, ремикейд, метотрексат.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее инвалидизирующих заболеваний человека. Неблагоприятный прогноз определяется не только прогрессирующим характером течения болезни, поражением внутренних органов, но и недостаточной эффективностью проводимой терапии и возможным токсическим действием используемых лекарственных препаратов.

В лечении РА ведущие позиции занимают средства патогенетической терапии. К ним относятся глюкокортикоидные гормоны, аминохинолиновые препараты, метотрексат, сульфасалазин, соли золота, Д-пеницилламин, лефлуномид, циклоспорин А и некоторые другие. Их объединяет способность влиять на основные механизмы развития РА. Хотя патогенетическая терапия позволяет улучшить результаты лечения, однако отдаленный прогноз у многих пациентов остается неудовлетворительным.

Одно из наиболее ярких достижений в фармакотерапии РА в конце XX века – это разработка и внедрение в клиническую практику принципиально новой группы лекарственных препаратов для лечения аутоиммунной патологии, получивших название «биологические агенты» ("biologic agents") [7]. В настоящее время к ним относят несколько полученных биотехнологическим путем препаратов: моноклональные антитела против провоспалительных цитокинов или определенных детерминант иммунокомпетентных клеток, рекомбинантные «антивоспалительные» цитокины и естественные ингибиторы цитокинов.

В патогенезе РА важную роль играет активация моноцитов и макрофагов, синтезирующих провоспалитель-

ные цитокины, важнейшим из которых у данной категории больных по праву считают фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Неконтролируемая гиперпродукция этого цитокина лежит в основе хронизации иммунновоспалительного процесса и костной деструкции [2].

Одними из первых моноклональных антител против ФНО-α, разрешенных для лечения РА, являются химерные моноклональные антитела – инфликсимаб (ремикейд).

Эффективность применения ремикейда при РА хорошо доказана в многочисленных рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях [1, 3, 6]. Наиболее обоснованным на сегодня методом лечения РА является применение комбинации ремикейда и метотрексата. О высокой эффективности длительной комбинированной терапии ремикейдом и метотрексатом свидетельствуют результаты международного, многоцентрового плацебоконтролируемого исследования ATTRACT (Anti-TNF-α Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) [4, 5]. Использование только метотрексата у многих пациентов не удается достигнуть замедления прогрессирования заболевания и деструкции суставов.

Применение ремикейда – это не только высокоэффективный, но и весьма дорогостоящий метод терапии, это своего рода haute couture (высокая мода) в ревматологии.

Цель настоящей работы – изучить эффективность и безопасность ремикейда на собственном клиническом материале. Это первый опыт длительного применения ремикейда у больных РА в странах СНГ.

Материал и методы исследования.

Под наблюдением находилось 20 больных РА (табл. 1). Для исследования отбирались пациенты с достоверным диагнозом, длительно принимающие метотрексат, но, несмотря на проводимое лечение, имеющие активную форму заболевания.

Адрес для переписки:

Н.Ф. Сорока,

220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

Белгосмедуниверситет,

тел.: раб. (+375-17) 272-57-93, дом. (+375-17) 233-52-06

E-mail: soroka@msmi.minsk.by

Включаемые в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям:

- Пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет.
- Наличие РА по критериям АРА (1987), диагностированного не менее чем за 6 мес до отбора.
- Наличие активной стадии заболевания (утренняя скованность не менее 45 мин, СОЭ > 28 мм/час), сохраняющейся на фоне применения метотрексата.
- В течение не менее 2-х мес до включения в исследование пациенты должны принимать метотрексат. В течение 8 нед до отбора доза метотрексата должна быть стабильной на уровне $\geq 7,5$ мг/нед.
- Пациенты, принимающие кортикостероиды или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), должны получать стабильную дозу не менее чем в течение 4 нед до начала лечения ремикейдом.
- Пациенты должны быть в состоянии соблюдать график визитов к врачу в процессе исследования.
- Пациенты должны быть в состоянии дать информированное согласие до начала процедуры отбора. В исследование не включались:
- Беременные и кормящие матери или женщины с планируемой беременностью в пределах 1,5 года после включения в программу.
- Пациенты-инвалиды, которые полностью или в значительной степени не могут себя обслуживать.
- Пациенты, имеющие текущее системное воспалительное заболевание, кроме РА.
- Использование других, кроме метотрексата, препаратов базисной терапии в течение 4 недель до отбора.
- Использование в течение 4 нед до отбора кортикостероидов внутрисуставно, внутримышечно или внутривенно.
- Наличие серьезных инфекций как гепатит, пневмония, пиелонефрит в предшествующие 3 мес.
- Наличие в течение 2 мес до отбора условно-патогенных инфекций (опоясывающий герпес и др.).
- Признаки тяжелых поражений почек, печени, легких, сердца, нервной системы, эндокринных или гематологических заболеваний.
- Наличие злокачественных заболеваний или предраковых состояний или рак в анамнезе в предшествующие 5 лет.
- Пациенты с алкоголизмом, заболеваниями печени, обусловленными алкоголем, или другими хроническими заболеваниями печени.

С длительностью заболевания до 3-х лет было 6 чел., от 3 до 5 лет – 4, от 5 до 7 лет – 3, от 7 до 10 лет 3 и от 10 и более лет – 4 чел. Серопозитивных по ревматоидному фактору было 16 больных, серонегативных – 4 чел. По степени активности воспалительного процесса пациенты с РА распределялись следующим образом: 2-я степень активности – 14 чел., 3-я – 6 чел. У 8 больных определена II рентгенологическая стадия болезни по Штейнброкеру, а у 12 пациентов – III. У 6 больных отмечалось быстро прогрессирующее течение РА, у 14 – медленно прогрессирующее течение.

Среди сопутствующих заболеваний отмечались язва желудка или двенадцатиперстной кишки (5 чел.), хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (4), хронический калькулезный холецистит (2), хронический бескаменный холецистит (1), мочекаменная болезнь (1), артериальная гипертензия (3), узловатый диабет II типа (1).

Все пациенты в течение многих месяцев принимали метотрексат в еженедельной дозе от 7,5 до 10 мг. Кроме того, все больные ежедневно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак натрия в суточной дозе от 75 до 200 мг – 14 чел., индометацин

Таблица 1.
Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст, лет	Женщины	Мужчины	Всего
30 - 39	4		4
40 - 49	6		6
50 - 59	7	2	9
60 и старше	1		1
Всего	18	2	20

в суточной дозе от 100 до 150 мг 4 чел., ибупрофен в суточной дозе от 800 до 1600 мг 2 чел. или глюкокортикостероидные гормоны (метилпреднизолон в суточной дозе 4 – 8 мг) 4 человека.

На фоне вышеописанной терапии пациентам дополнительно назначали инфузии ремикейда из расчета 3 мг/кг массы больного. Препарат вводили внутривенно капельно на физиологическом растворе (250,0 мл) на протяжении 2 часов через 0, 2 и 6 нед после начала испытания, а затем через каждые 8 нед. Общий срок лечения равнялся 54 недели. В течение всего периода наблюдения каждый больной получил 9 инфузий ремикейда.

Перед началом лечения ремикейдом изучали анамнез заболевания, проводили физикальный осмотр, измеряли массу тела, уровень артериального давления, определяли число сердечных сокращений. Выполнялись рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, общий и биохимический анализы крови. В последующем общий анализ крови и биохимический анализ проводились каждые 2 месяца.

После первой инфузии ремикейда осмотр пациентов проводили через 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46, 54 и 62 недели.

В процессе лечения оценивали динамику числа воспаленных (припухших) суставов, продолжительность утренней скованности, лабораторных показателей.

Результаты и обсуждение.

Из 20 пациентов ремикейд на протяжении 54 нед получили 19 человек. У одной пациентки на 38 нед (7-я инфузия ремикейда) развились бронхоспазм и отек Квинке, после чего две заключительные инфузии ремикейда не проводились.

Динамика числа воспаленных суставов, продолжительности утренней скованности и СОЭ под влиянием ремикейда представлена в табл. 2.

Как следует из таблицы, под влиянием ремикейда наблюдалось достоверное уменьшение числа воспаленных (припухших) суставов, продолжительности утренней скованности и СОЭ. Клинический эффект от применения ремикейда наблюдался уже после первой инфузии препарата и нарастал до 14 недели наблюдения. Дальнейшего увеличения эффективности ремикейда не отмечено, хотя устойчиво сохранялось клиническое улучшение состояния пациентов.

Был проведен индивидуальный анализ эффективности ремикейда у каждого из 20 пациентов. Результаты оценивали по критериям «отличный», «хороший» и «удовлетворительный» (табл. 3).

По представленным критериям результаты 54-недельного применения ремикейда в комбинации с метотрек-

сатом расценены как «отличные» у 9, «хорошие» – у 8 и «удовлетворительные» – у 3 человек. Таким образом, у 17 пациентов из 20 получены «отличные» и «хорошие» результаты лечения. Состояние клинико-лабораторной ремиссии

смотря на применение ремикейда.

Пациентка К-о, 54 лет. Длительность РА 1 год, серопозитивный вариант, быстро прогрессирующее течение болезни (III рентгенологическая стадия к моменту начала

Таблица 2.
Динамика числа припухших суставов, продолжительности утренней скованности и СОЭ у больных ревматоидным артритом под влиянием ремикейда (n = 20)

Недели наблюдения	Число припухших суставов	Продолжительность утренней скованности, мин.	СОЭ, мм/час
0	12,1±1,7	171,0±30,7	34,9±2,9
2	6,5±1,2	83,0±21,5	24,6±3,2
6	2,9±0,8	57,5±21,8	22,5±3,0
14	1,9±0,6	33,0±13,9	22,6±3,7
22	3,0±0,8	45,2±16,7	21,9±3,1
30	4,9±1,2	51,0±18,0	22,6±3,7
38	4,6±1,4	50,5±18,2	22,9±3,6
46	3,2±0,9	46,8±18,4	24,4±3,6
54	3,5±0,9	46,7±16,7	20,6±3,4

было достигнуто у 6 больных. Эти пациенты принимали лишь метотрексат и ремикейд. Все они отменили НПВП, а двое из них и метилпреднизолон.

Мы проанализировали трех пациентов, у которых

ями ремикейда, либо увеличить дозу препарата при каждом введении. Однако протокол исследования не позволял сделать ни первого, ни второго.

Оценка безопасности.

В целом переносимость ремикейда в период инфузий была удовлетворительной. Инфузионные реакции отмечены у 2 пациентов в виде транзиторной гипотензии, купировавшейся в обоих случаях замедлением скорости инфузии ремикейда.

У 3 пациентов из 20 в период лечения ремикейдом мы наблюдали побочные действия. В 2 случаях это были инфекционные заболевания (гнойный отит, пневмония) и в 1 случае проявления анафилаксии.

Приводим клинический пример больной с развившейся аллергической реакцией на ремикейд.

Пациентка Б-и, 50 лет. Страдает РА в течение 20 лет. Серопозитивный вариант, 2 степень активности, III стадия заболевания. До назначения ремикейда длительное время принимала метотрексат 10,0 мг/нед, метилпреднизолон 4 мг/сут и диклофенак натрия 200 мг/сут. Ранее без эффекта лечилась пре-

Таблица 3.
Критерии оценки эффективности лечения больных ревматоидным артритом ремикейдом в комбинации с метотрексатом

Результат лечения через 54 недели	Критерии
Отличный	Достижение состояния клинико-лабораторной ремиссии заболевания: отсутствие припухших суставов, утренней скованности, нормализация СОЭ, отмена нестероидных противовоспалительных препаратов и/или глюкокортикоидных гормонов, либо
Хороший	число воспаленных суставов и продолжительность утренней скованности уменьшались не менее чем на 70% от исходных показателей, а СОЭ снижалась ≤ 20 мм/час.
Удовлетворительный	Уменьшение числа воспаленных суставов, продолжительности утренней скованности и СОЭ ≥ 50% от исходных цифр до лечения.
	Улучшение клинических и лабораторных показателей < 50% от исходных.

отмечен наименьший клинический эффект ремикейда.

Пациентка Т-ва, 53 лет, болев в течение 4 лет. Диагноз РА достоверный. В связи с отсутствием заметного эффекта от применения ремикейда на 46 нед наблюдения было проведено углубленное обследование. Обнаружен повышенный уровень антител к двуспиральной ДНК. Именно с этим явлением мы связываем отсутствие заметного клинического улучшения под влиянием ремикейда.

Пациентка Р-ва, 54 лет. Страдает РА в течение 18 лет. Углубленное обследование позволило обнаружить сопутствующий хронический аутоиммунный тиреоидит. Кроме того, за 10 дней до 54 нед наблюдения перенесла сильнейшую стрессовую ситуацию (смерть матери и брата в автокатастрофе). Очевидно, сопутствующий аутоиммунный тиреоидит и стресс спровоцировали обострение РА, не-

паратами золота, Д-пеницилламином. Отмечен прекрасный клинический эффект ремикейда. Исчезла припухлость суставов, утренняя скованность, нормализовалась СОЭ. За 20 лет болезни впервые отмечала столь хорошую эффективность проводимой терапии. Во время 6 инфузии ремикейда (30-ая нед) отмечено снижение артериального давления до 90/60 мм рт ст. Скорость инфузии была замедлена, давление стабилизировалось. Процедура была успешно завершена. Сохранился прекрасный клинический эффект. Через 2 мес на 38-ой нед лечения через несколько минут после начала инфузии ремикейда появился бронхоспазм, затрудненное дыхание, отек Квинке на лице. Дальнейшее введение препарата было прекращено. После внутривенного введения 125 мг солу-медрола (метилпреднизолон) признаки анафилаксии исчезли. Дальнейшие инфузии ремикейда пре-

кращения. К 46 нед наблюдения развилось обострение РА.

Наш сравнительно небольшой клинический опыт лечения больных активным РА комбинацией ремикейда и метотрексата свидетельствует, что подобная схема лечения перспективна, поскольку позволяет достигнуть отличных и хороших результатов у большинства пациентов. Для получения лучшего эффекта требуется тщательный подбор пациентов: достоверный диагноз РА, отсутствие сопутствующих аутоиммунных или инфекционных заболеваний. Очевидно, что отдельным больным требуется увеличение дозы ремикейда более 3 мг/кг массы тела либо сокращение интервалов между инфузиями.

Отчетливый и стабильный клинический эффект ремикейда наблюдается уже через 8 – 12 нед (после 2 – 3 инфузий). Если через 16 нед применения ремикейда не наблюдается улучшения состояния больного, рассчитывать на клинический эффект в будущем не следует. Результат лечения больных, достигнутый у 20 пациентов к 6 мес наблюдения, сохранялся таковым и через год.

Возникновение у больного РА острой инфекции (пневмония, отит и др.) не является основанием для прекращения лечения ремикейдом. После подавления инфекционного процесса с помощью антибактериальной терапии лечение ремикейдом может быть продолжено.

Заключение.

В октябре 2001 г был опубликован международный консенсус по применению ФНО-блокирующих агентов в

лечении РА и других ревматических болезней [8]. Полагая, основные положения этого консенсуса могут служить заключением к настоящей статье, тем более что полученные нами результаты совпадают с его принципами:

1. Ремикейд рекомендуется использовать в лечении активного РА после адекватного и исчерпывающего применения других средств базисной терапии.

2. Ремикейд может быть добавлен к уже имеющемуся лечению или может заменить ранее применявшиеся средства базисной терапии.

3. Ремикейд замедляет рентгенологическое прогрессирование РА.

4. Применение ремикейда в качестве первого средства базисной терапии РА в настоящее время должно быть ограничено вследствие рассмотрения вопроса о долгосрочной безопасности и стоимости лечения.

5. Ремикейд при применении в адекватной дозе и с достаточной частотой должен приводить к значительному улучшению симптомов и лабораторных параметров на протяжении 8 – 12 нед. Если через 8 – 12 нед наблюдается улучшение, лечение должно быть продолжено. Если у больного нет ответа на ремикейд, дальнейшее применение его должно быть прекращено.

6. Ремикейд может применяться также для лечения ювенильного ревматоидного артрита, псориатического артрита и анкилозирующего спондилоартрита.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M., et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (TNF α) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1994, 344, 1105 – 1110.
2. Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 397 – 440.
3. Hanauer S.B. Review article: safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.*, 1999, 13, 16 – 22.
4. Lipsky P.E., van der Heijde D.M.F.M., St Clair E.W., et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.*, 2000, 343, 1594 – 1602.
5. Maini R., St Clair E.W., Breedveld F., et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*, 1999, 354, 1932 – 1939.
6. Markham A., Lamb H.M. Infliximab. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis // *Drugs*. – 2000. – Vol. 59. – P. 1341 – 1359.
7. Moreland L.W., Baumgartner S.W., Schiff M.H., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med.*, 1997, 337, 141 – 147.
8. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001) // *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 2 – 5.

Abstract.

Objective. To study the efficacy and tolerability of Remicade in RA.

Material and methods. 20 reliable RA pts compatible to criteria for inclusion into the study and without exclusion criteria. 18 women and 2 men aged 30-60 and older with disease term from 3 to 10 years and longer. In 14 pts RA activity was of 2nd and in 6 pts of 3^d degree. All pts long period to the beginning of the study had methotrexate in dosage of 7.5-10 mg/week and NSAID, 4 pts had metipred 4-8 mg/day. Remicade was administrated i.v. in drop-let in dosage 3 ml/kg of body weight per 250.0 ml of physiological solution for 2 hours in 0.2, 6, 8 weeks (total 9 infusions for 54 weeks).

Results. Full course of Remicade therapy on the background of methotrexate was carried out in 19 pts. All pts demonstrated speedy (after 1st infusion) positive effect as reliable decrease of the number of inflamed joints, period of morning stiffness and ESR. Results of 54-week course assessed as «excellent» in 9, «good» in 8 and «satisfactory» in 2 pts. In 6 cases remission was observed. Remicade tolerability was satisfactory. Only in 1 pts during the 7th infusion bronchospasm and attack Quincke's oedema she was excluded from further study. Transient hypotension was noticed in 2 pts. In 3 cases infection exacerbation developed (otitis, pneumonia) which required antibiotics use.

Key words: rheumatoid arthritis, Remicade, Methotrexate.