

Сравнительная эффективность инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Т.В. Мезенова¹, В.П. Тюрин¹, С.Ю. Давидьян¹, Н.А. Кирюхина¹, А.В. Елонаков²

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, ²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

¹N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center, ²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Institute of Clinical Studies, Moscow

Контакты: Мезенова Татьяна Валентиновна tmezenova@mail.ru

Contact: Mezenova Tatyana Valentinovna tmezenova@mail.ru

Поступила 14.11.2011

Цель — изучить сравнительную эффективность генно-инженерных биологических препаратов инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). **Материал и методы.** В исследование включены 86 пациентов с АС, у которых, несмотря на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами в максимально переносимых дозах, сульфасалазином, метотрексатом, глюкокортикоидами, сохранялась активная фаза заболевания. Пациенты с АС были разделены на две группы. Средний возраст пациентов группы I (ИНФ; n=53) составил 35±9 лет, длительность заболевания 13,9±7,5 года, группы II (АДА; n=33) — 35±12 лет и 9,1±6,7 года соответственно. Эффективность терапии оценивали по индексам активности болезни BASDAI, ASDAS, индексам повседневной функциональной активности суставов и позвоночника BASFI, BASMI, критериям ремиссии ASAS, динамике позвоночных индексов, лабораторным параметрам, типированию на HLA-B27. ИНФ назначали в дозе 3–5 мг/кг массы тела (300–400 мг) на 0, 2, 6–й неделях, далее каждые 8 нед, АДА — 40 мг 1 раз в 2 нед. Оценку эффективности терапии проводили каждые 12 нед. **Результаты.** Через 48 нед лечения ИНФ снижение индекса активности BASDAI на 50% установлено у 64%, в группе АДА — у 60% пациентов. Уменьшилась активность АС, определяемая по индексу ASDAS, у 69% и стала минимальной у 51% пациентов в группе ИНФ, при лечении АДА — у 54 и 66% пациентов соответственно. Среднее значение индекса BASFI снизилось более чем в два раза как в группе ИНФ, так и в группе АДА, низкий уровень его констатирован соответственно у 67 и 60% больных. В обеих группах установлено достоверное увеличение объема движений в позвоночнике после 12 нед терапии. К концу исследования достоверно улучшилась функция локомоторного аппарата (индекс BASMI) по сравнению с исходными значениями: с 19,4±8,1 до 13,6±4,8 и с 17,3±6,2 до 15,9±7,3 соответственно. Частичная ремиссия в соответствии с критериями ASAS достигнута у 69% пациентов на терапии ИНФ, у 75% — в группе АДА. Отмечена выраженная положительная лабораторная динамика. В группе ИНФ и АДА зафиксированы снижение СОЭ (с 37,7±18,9 до 19,0±16,8 и с 38,3±16,5 до 17,8±18,5 соответственно; в обоих случаях p<0,001), уровня СРБ (соответственно с 39,8±37,2 до 7,8±24,0; p<0,001, и с 23,2±21,2 до 1,0±2,5; p>0,13), повышение гемоглобина (соответственно с 125,9±18,8 до 137,5±20,4; p<0,001, и с 129,7±16,2 до 146,3±11,5; p>0,10). Нежелательные явления (НЯ) выявлены у 37% пациентов, получавших ИНФ, и у 33% — АДА. Наиболее частым НЯ было повышение уровней печеночных ферментов — у 11 и 9% в группах I и II. Серьезные НЯ, послужившие причиной отмены, наблюдали у 1 пациента в группе ИНФ. В I группе у 3% больных установлено уменьшение эффективности терапии, потребовавшее замены биологического препарата на АДА. **Заключение.** На терапии ИНФ был получен более выраженный клинический ответ по индексам заболевания BASDAI, BASMI. В обеих группах установлено быстрое снижение острофазовых показателей воспаления — СОЭ, СРБ, повышение уровня гемоглобина уже на ранних сроках терапии. Положительный эффект в отношении функционального состояния опорно-двигательного аппарата (спондилит, периферический артрит) достигнут в обеих группах. Переносимость генно-инженерных биологических препаратов удовлетворительная. **Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, инфликсимаб, адалимумаб

COMPARATIVE EFFICACY OF INFLIXIMAB AND ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS T.V. Mezenova¹, V.P. Tyurin¹, S.Yu. Davidyan¹, N.A. Kiryukhina¹, A.V. Elonakov²

Objective: to study the comparative efficacy of the genetically engineered biological agents infliximab (INF) and adalimumab (ADA) in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Subjects and methods. The study included 86 patients with active AS who had failed to achieve remission with the maximal tolerated doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sulfasalazine, methotrexate, and glucocorticoids. The patients were divided into 2 groups: 1) 53 patients (mean age 35±9 years, disease duration 13.9±7.5 years) took INF; 2) 33 patients (mean age 35±12 years; disease duration 9.1±6.7 years) received ADA. Therapeutic effectiveness was evaluated by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) scores, ASessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) remission criteria, vertebral index changes, laboratory parameters, and HLA-B27 typing. INF was administered at a dose of 3–5 mg/kg body weight (300–400 mg) at 0, 2, and 6 weeks and then every 8 weeks, ADA was given in a dose of 40 mg once every 2 weeks. Therapeutic effectiveness was evaluated every 12 weeks.

Results. At 48 weeks of therapy, there was a 50% decrease in BASDAI scores in 64 and 60% of the patients in the INF and ADA groups, respectively. ASDAS dropped in 69% and reached its minimal value in 51% in the INF group; those in the ADA group were 54 and 66%, respectively. The mean BASFI score was almost halved in both INF and ADA groups; its low score was recorded in 67 and 60%, respectively. Both groups showed a significant increase in the spine range of motion after 12 weeks of therapy. By the end of the study, there was a significant improvement of locomotion (BASMI) as compared to the baseline values: from 19.4±8.1 to 13.6±4.8 and from 17.3±6.2 to 15.9±7.3, respectively. According to the ASAS criteria, partial remission was achieved in 69% of the patients receiving INF and in 75% of those taking ADA. There were marked positive laboratory changes. The INF and ADA groups displayed decreases in erythrocyte sedimentation rate (ESR) from 37.7±18.9 to 19.0±16.8 and from 38.3±16.5 to 17.8±18.5, respectively (p<0.001 in both groups) and C-reactive protein (CRP) from 39.8±37.2 to 7.8±24.0 (p<0.001) and from 23.2±21.2 to 1.0±2.5 (p>0.13), respectively; and an increase in hemoglobin from 125.9±18.8 to 137.5±20.4 (p<0.001) and from 129.7±16.2 to 146.3±11.5 (p>0.10), respectively. Adverse reactions (AR) were found in 37 and 33% in the INF and ADA groups, respectively. The most common AR (elevated hepatic enzymes) was seen in 11 and 9% in Groups 1 and 2, respectively. Serious ARs that caused to discontinue the use of a drug were observed in only 1 patient receiving INF. In Group 1, 3% of the patients were found to have a lower therapeutic effectiveness requiring that the biological drug be changed for ADA.

Conclusion. BASDAI and BASMI scores indicated a more marked clinical response to INF therapy. Both groups showed a rapid decrease in acute-phase inflammatory markers, such as ESR and CRP, and elevated hemoglobin just in the early periods of therapy. Functional improvement in locomotion (in spondylitis, peripheral arthritis) was achieved in both groups. The genetically engineered biological agents were well tolerated.

Key words: ankylosing spondylitis, infliximab, adalimumab

Анкилозирующий спондилит (АС) относится к числу распространенных хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата человека. Частота АС в популяции достигает 0,9% [1]. В Российской Федерации в 2007 г. было зарегистрировано 34 тыс. больных АС (в том числе 3,3 тыс. впервые выявленных), а заболеваемость составила 28 на 100 тыс. жителей соответствующего возраста [2].

У подавляющего большинства (81–97%) больных АС возникает в возрасте до 40 лет и исключительно редко у детей до 10 лет (2%), а также у лиц старше 50 лет (5%). Мужчины болеют в 3 раза чаще женщин [3].

Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что основной контингент пациентов – это лица молодого возраста, а заболевание часто приводит к длительной потере трудоспособности, ранней инвалидности. В первые 5 лет болезни инвалидами становятся более 20% заболевших АС, при давности болезни более 10 лет – 45% больных, а при поражении суставов нижних конечностей инвалидность устанавливается у 60–65% пациентов [4].

Принципы лечения АС в настоящий момент претерпевают значительные изменения в связи с получением более детальной информации о процессе болезни и ее исходах, совершенствованием диагностической техники, уточнением классификационных критериев и более глубоким пониманием молекулярных механизмов хронического воспаления. В конце 90-х годов прошлого века в клиническую практику были внедрены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие активность фактора некроза опухоли α (ФНО α), являющегося важнейшим медиатором иммуновоспалительного процесса при различных заболеваниях человека [5, 6]. Опыт длительного применения ингибиторов ФНО α в лечении ревматоидного артрита (РА) свидетельствовал о высокой эффективности, хорошей переносимости и способности индуцировать развитие ремиссии заболевания. Близость иммунных механизмов в патогенезе РА и АС позволила применить ГИБП и при АС.

В настоящее время для лечения АС в России зарегистрировано три ингибитора ФНО α – инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) и этанерцепт. ИНФ – химерное моноклональное антитело к ФНО α изогиа IgG1. АДА – первое моноклональное антитело к ФНО α , структурно и функционально полностью идентичное человеческому иммуноглобулину G1 (IgG1). Этанерцепт является растворимым рецептором ФНО α . ИНФ зарегистрирован для лечения АС в 2004 г., АДА – в 2006 г., этанерцепт – в 2009 г.

Результаты двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показали высокую эффективность ингибиторов ФНО α у большинства больных АС на ранних сроках терапии, максимальный клинический ответ отмечался уже через 8 нед лечения. Хорошая переносимость препаратов была подтверждена при многолетних (>8 лет) наблюдениях [7–14].

В 2010 г. опубликованы первые российские данные по применению ИНФ и АДА у 42 и 14 больных АС соответственно. Результаты подтверждали высокую эффективность ингибиторов ФНО α у большинства больных АС уже после первых двух введений препарата [15, 16]. Значительный лечебный эффект наблюдался у 66,7% пациентов уже через 1 нед после первой инфузии ИНФ [16].

Целью нашего исследования была сравнительная оценка эффективности ИНФ и АДА при лечении больных АС.

Материал и методы

Обследовано 86 пациентов с АС, у которых на протяжении последних 3 мес установлена неэффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в максимально переносимых дозах, сульфасалазина, метотрексата, глюкокортикоидов (ГК) и сохранялась активная фаза заболевания в течение 4 нед (индекс активности BASDAI >4). Пациенты разделены на две группы: группа I получала ИНФ внутривенно в дозе 3–5 мг/кг массы тела на 0, 2, 6-й неделях и далее каждые 8 нед, группа II – АДА в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Характеристика больных АС до начала генно-инженерной терапии представлена в табл. 1.

Наиболее частыми системными проявлениями были поражения глаз (увеит, иридоциклит), отмечавшиеся у 18 (20%) больных, лихорадка, развившаяся у 9 (10%), анемия со снижением гемоглобина до уровня <120 г/л, выявленная у 29 (33%), и аортит с наличием аортальной недостаточности, обнаруженный у 3 (3%) пациентов.

Эффективность терапии оценивали по индексам активности заболевания – BASDAI, ASDAS; индексам повседневной функциональной активности суставов и позвоночника – BASFI, BASMI; частичной ремиссии АС в соответствии с критериями Международной ассоциации по изучению АС (ASAS).

Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) позволяет оценить выраженность основных клинических проявлений заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 за последнюю неделю. Он основывается на оценке утомляемости, боли в шее, спине, тазобедренных суставах, болезненности и припухлости других суставов, локальной болезненности, общего уровня утренней скованности, длительности и интенсивности утренней скованности.

Индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) включает оценку боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю; боли/припухлости периферических суставов; продолжительности утренней скованности; общую оценку активности заболевания пациентом и уровень С-реактивного белка (СРБ). Индекс оценивался по следующим градациям: высокая активность заболевания – ASDAS >4,5; умеренная активность – от 1,9 до 4,5; низкая активность – ASDAS <1,9 [17].

С помощью индекса BASFI (Bath AS Functional Index) оценивают физическую функцию, способность больных АС справляться с повседневными делами по ВАШ (от 0 до 10).

Индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) позволяет определять изменения двигательной функции локомоторного аппарата и включает 5 клинических измерений: ротация в шейном отделе позвоночника – измерение угла поворота головы вправо и влево (в норме от 0 до 90°), расстояние от затылка до стены, боковое сгибание позвоночника, модифицированный тест Шобера, расстояние между лодыжками (оценка функции тазобедренных суставов) по 10-балльной шкале. Чем выше индекс BASMI, тем более ограничены движения пациента.

Критерии частичной ремиссии АС включают глобальную оценку самочувствия пациента по ВАШ (0–10), боль – оценка по ВАШ за последние 2 дня (0–10), функцию локомоторного аппарата по BASFI (0–10), выраженность и продолжительность утренней скованности (среднее значение вопросов 5 и 6 индекса BASDAI). Частичная

ремиссия – значения всех четырех показателей не более 2 баллов по 10-балльной шкале [18].

Лабораторные параметры представлены клиническими анализами крови и мочи, биохимическими исследованиями крови, определением уровня СРБ, типированием на HLA-B27.

На основании клинико-лабораторной динамики регистрировались нежелательные явления терапии ингибиторами ФНО α.

Оценку эффективности терапии проводили через 12, 24 и 48 нед.

Результаты и обсуждение

Исходно более высокая клинико-лабораторная активность (СОЭ, уровень СРБ, индексы BASDAI и ASDAS) и низкие показатели физической активности (индекс BASFI) были зарегистрированы в группе I.

Через 12 нед после начала терапии ингибиторами ФНО α отмечена выраженная клинико-лабораторная динамика: снижение СОЭ и концентрации СРБ более чем в 2 раза, повышение уровня гемоглобина в обеих группах. На протяжении 24 и 48 нед терапии более существенная лабораторная динамика наблюдалась в группе ИНФ, и к концу 48-й недели лечения в этой группе достигнуто снижение СОЭ более чем в 3 раза, уровня СРБ – в 6 раз (табл. 2).

В группе АДА у 2 пациентов через 24 нед отмечено нарастание клинико-лабораторной активности заболевания в связи с удлинением интервалов между инъекциями препарата по экономическим причинам. В группе ИНФ удлинения интервалов по причине нарушения приверженности не было, что связано с инфузионным способом введения, требующим присутствия больного в стационаре.

После возвращения к общепринятым срокам введения препарата отмечено уменьшение активности заболевания.

Анализ эффективности терапии по индексу болезни BASDAI спустя 12, 24 и 48 нед от начала лечения также показал значительное снижение клинической активности АС в группах ИНФ и АДА. В группе ИНФ среднее значение BASDAI к концу 12-й недели лечения составило 5,5±2,5, через 24 нед – 4,3±2,0 и через 48 нед – 3,8±2,0 балла; в группе АДА – 3,9±2,2; 3,1±1,3 и 3,6±1,4 балла соответственно. Спустя 48 нед терапии более выраженная динамика этого индекса отмечена в группе ИНФ. Частичная ремиссия (BASDAI <4 баллов) в группе ИНФ достигнута у 24 (64%), в группе АДА – у 9 (60%) пациентов (рис. 1, а).

Исходно высокая активность АС по индексу ASDAS установлена у 33 (62%) пациентов в группе I и у 15 (45%) пациентов в группе II. Спустя 12 нед от начала терапии активность АС существенно уменьшилась у 69% (37 из 53)

Таблица 1 Общая характеристика групп больных АС

| Параметры | Показатели | |
|--|----------------|-----------------|
| | группа I (ИНФ) | группа II (АДА) |
| Число больных | 53 | 33 |
| Мужчины/женщины, n | 42/11 | 23/10 |
| Возраст, годы, M±δ | 35±9 | 36±12 |
| Длительность заболевания, годы, M±δ | 13,9±7,5 | 9,1±6,7 |
| Периферический артрит, n (%) | 36 (67) | 29 (87) |
| Системные проявления, n (%) | 37 (69) | 16 (48) |
| Сульфасалазин/метотрексат, n | 27/18 | 22/9 |
| ГК внутрь, n | 13 | 2 |
| Активность по ASDAS умеренная/высокая, n | 23/33 | 18/15 |
| Индекс BASDAI (0–10), M±δ | 8,3±3,7 | 7,2±2,9 |
| Индекс BASFI (0–10), M±δ | 6,2±2,5 | 6,8±3,2 |
| Индекс BASMI, M±δ | 19,4±8,1 | 17,3±6,2 |

и стала минимальной у 51% (19 из 37) больных, получавших ИНФ. Через 24 нед высокая активность воспалительного процесса сохранялась у 2 (4%) пациентов, умеренная – у 21 (50%) и низкая – у 19 (45%) пациентов этой группы. На фоне лечения АДА после 12 нед низкая активность по индексу ASDAS отмечена у 51% (17 из 33). Через 24 нед в этой группе умеренная активность сохранялась у 7 (29%), низкая – у 17 (70%) пациентов. К концу наблюдения индекс активности снизился в 2 раза как у больных, получавших ИНФ, так и в группе АДА (рис. 2).

Оценка функционального состояния опорно-двигательного аппарата с помощью индекса BASFI (рис. 1, б) показала существенные изменения уже после 12 нед лечения в обеих группах. Среднее значение уменьшилось более чем в 2 раза и составило 4,2±2,2 балла в группе ИНФ, 3,4±2,5 балла в группе АДА. Через 24 и 48 нед лечения отмечалось стабильное улучшение функциональной способности по сравнению с исходными значениями в обеих группах. В группе I низкий уровень BASFI констатирован у 25 (67%) пациентов, у 9 (24%) – функциональные нарушения отсутствовали, в группе II – у 9 (60%) и у 4 (26%) пациентов соответственно.

Отмечалась положительная динамика при оценке функционального статуса по индексу BASMI. В группе ИНФ после 12 нед лечения он уменьшился до 16,1±7,3, в группе АДА до 14,2±4,9, через 24 нед – до 14,1±5,3 и 13,6±5,3, через 48 нед – до 13,6±4,8 и 15,9±7,3 соответственно (рис. 1, в).

Клинически и статистически значимая положительная динамика большинства включенных в анализ позвоночных индексов была установлена в обеих группах (табл. 3).

Таблица 2 Динамика лабораторных показателей больных АС на фоне терапии ингибиторами ФНО α (M±δ)

| Показатели | Группа | Исходно (n=53/33) | 12 нед | | 24 нед | | 48 нед | |
|-----------------|--------|----------------------|------------|--------|------------|--------|------------|--------|
| | | | (n=53/33) | p | (n=42/24) | p | (n=37/15) | p |
| СОЭ, мм/ч | I | 37,7±18,9 | 19,6±13,4 | <0,001 | 17,9±14,7 | <0,001 | 19,0±16,8 | <0,001 |
| | II | 38,3±16,5 | 16,0±13,6 | <0,001 | 6,5±4,3 | <0,001 | 17,8±18,5 | <0,03 |
| СРБ, мг/л | I | 39,8±37,2 | 10,5±15,5 | <0,001 | 9,4±28,8 | <0,001 | 7,8±24,0 | <0,001 |
| | II | 23,2±21,2 | 2,7±5,9 | <0,001 | 1,0±3,2 | <0,006 | 1,0±2,5 | <0,13 |
| Гемоглобин, г/л | I | 125,9±18,8 | 133,2±17,0 | <0,001 | 134,7±18,4 | <0,001 | 137,5±20,4 | <0,001 |
| | II | 129,7±16,2 | 137,9±12,6 | <0,001 | 143,4±16,7 | <0,004 | 146,3±11,5 | >0,10 |

Примечание. Здесь и в табл. 3: n – число больных, p – оценка различий по сравнению с исходными данными. I – группа ИНФ; II – группа АДА.

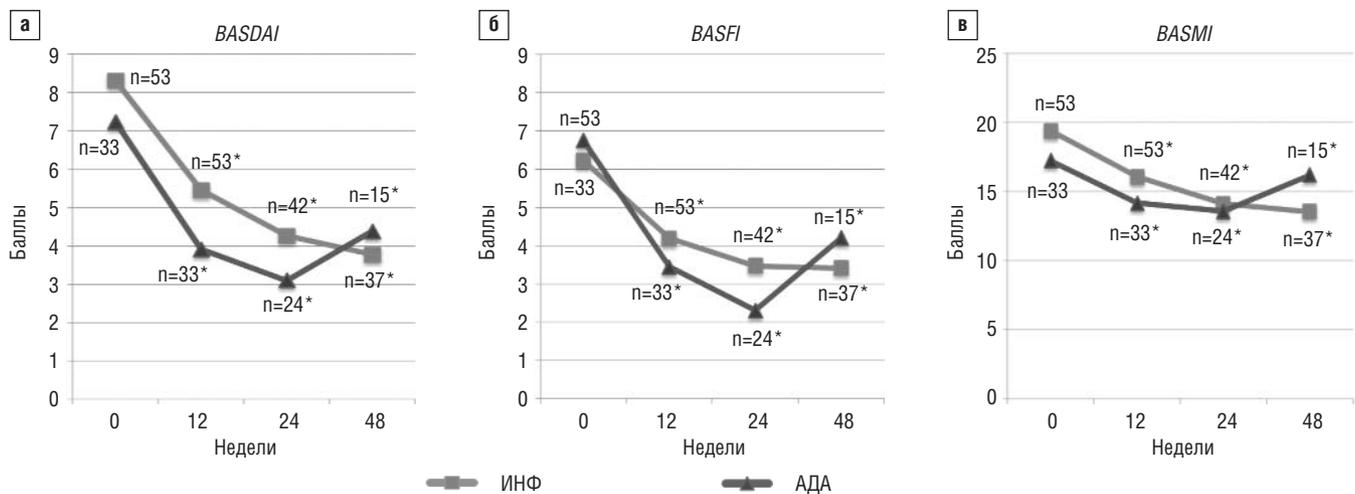


Рис. 1. Динамика индексов BASDAI (а), BASFI (б) и BASMI (в) у больных АС на фоне терапии ингибиторами ФНО α . Здесь и на рис. 2, 3: n – число больных; * $p < 0,05$ для ИНФ по сравнению с АДА

Уже в ранние сроки лечения ИНФ, АДА установлено достоверное увеличение объема движений в позвоночнике. Статистически достоверно улучшились средние величины ротации шейного отдела (на 6°), экскурсии грудной клетки (на 1 см), бокового сгибания в позвоночнике (на 5 см). Такая положительная динамика подтверждает, что ограничение функции позвоночника у данных пациентов было следствием активного воспаления, а не структурных изменений в нем.

Оценка эффективности лечения ИНФ и АДА в нашем исследовании с использованием критериев ASAS показала, что частичная ремиссия АС констатирована в обеих группах у большинства больных уже после 24 нед терапии. В группе ИНФ частичная ремиссия достигнута у 37 (69%) больных, а в группе АДА – у 25 (75%) пациентов соответственно (рис. 3).

Оценка переносимости и безопасности ингибиторов ФНО α . Общая частота нежелательных явлений (НЯ) в нашем исследовании составляла 34%. Они отмечались у 30 из 86 пациентов. Серьезные НЯ были выявлены у 2 пациентов в группе ИНФ. На 12-й неделе лечения у одного из них отмечена аллергическая реакция: припухлость левого века, першение в горле, в связи с чем препарат был отменен.

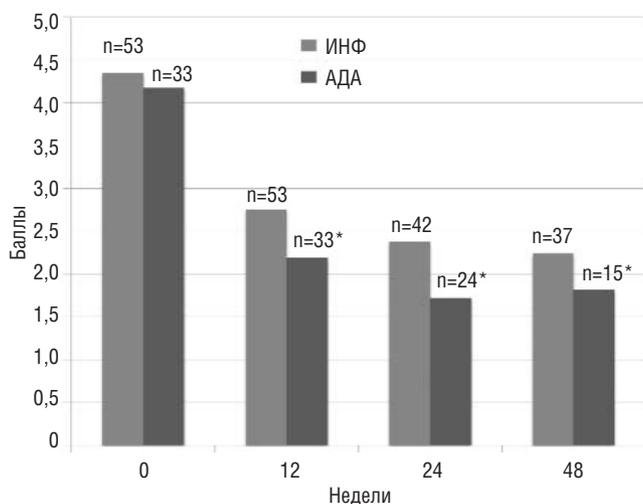


Рис. 2. Динамика индекса ASDAS у больных АС на фоне терапии ингибиторами ФНО α .

Развитие периодонтита после 24 нед лечения у второго пациента послужило поводом для временной отмены ИНФ до полного выздоровления. Серьезных НЯ в группе АДА зарегистрировано не было. После 12 и 24 нед терапии у 2 пациентов в обеих группах отмечалось повышение числа лейкоцитов и тромбоцитов в клиническом анализе крови. У 9 пациентов отмечено повышение уровней печеночных ферментов более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, носившее транзиторный характер. Эти показатели нормализовались после курса лечения гепатопротекторами. Терапия ингибиторами ФНО α была продолжена. У 2 пациентов в группе АДА после 12 нед терапии выявлена лейкоцитурия, проведен курс антибактериальной терапии. У 2 больных через 24 нед после начала терапии ИНФ установлено ослабление эффективности и нарастание клинико-лабораторной активности, в связи с чем ИНФ был заменен на АДА. У 1 пациента после 48 нед терапии АДА отмечалось развитие очаговой алопеции, нарастание клинической активности болезни (рецидив иридоциклита) при нормальных показателях СОЭ, СРБ (табл. 4).

Таким образом, НЯ отмечалось у 20 (37%) пациентов I группы и у 10 (30%) больных II группы. Случаев смерти, злокачественных опухолей или туберкулеза в нашем исследовании зарегистрировано не было.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что как ИНФ, так и АДА высокоэффективны у большинства больных АС. К концу 12-й недели лечения ИНФ достигнута нормализация СОЭ у 69% пациентов. Через 24 и 48 нед СОЭ оставалась стабильно низкой у 67% больных. Уровень СРБ после 12 нед терапии нормализовался у 64%, после 24 нед – у 78% и после 48 нед – у 72% больных. Через 12 нед после начала лечения ИНФ снижение индекса активности болезни BASDAI на 50% было достигнуто у 47% ($p < 0,05$), а после 24 нед – у 66% пациентов ($p < 0,05$). Через 48 нед положительный эффект терапии сохранялся у 70%. После 12-недельной терапии активность АС, определяемая по индексу ASDAS, у 69% существенно уменьшилась и к окончанию исследования у 51% больных стала минимальной. Улучшение физической функции (индекс BASFI) на 2 балла после 12 нед лечения констатировано у 56% ($p < 0,05$), через 24 нед – у 64% пациентов.

Таблица 3 Динамика позвоночных индексов больных АС на фоне терапии ингибиторами ФНО α

| Показатели | Группа | Исходно (n=53/33) | 12 нед | | 24 нед | | 48 нед | |
|--|--------|----------------------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
| | | | (n=53/33) | p | (n=42/24) | p | (n=37/15) | p |
| Ротация шейного отдела позвоночника, градусы | I | 36,3±14,9 | 42,5±14,8 | <0,001 | 41,0±12,4 | <0,001 | 37,5±20,1 | >0,07 |
| | II | 38,5±12,7 | 43,3±12,8 | <0,003 | 45±7,8 | <0,002 | 40,8±13,9 | >0,07 |
| Симптом подборонок – грудина, см | I | 1,4±2,0 | 1,0±1,8 | <0,02 | 1,1±1,7 | <0,01 | 1,0±1,5 | <0,01 |
| | II | 1,3±1,9 | 0,7±1,6 | <0,03 | 0,6±1,5 | <0,04 | 2,1±1,5 | >0,23 |
| Симптом Томайера, см | I | 33,6±38,9 | 18,9±34,0 | <0,01 | 10,8±18,5 | <0,002 | 10,5±18,7 | <0,01 |
| | II | 34,1±37,6 | 14,2±15,5 | <0,004 | 8,6±9,1 | <0,03 | 9,5±8,1 | <0,03 |
| Экскурсия грудной клетки, см | I | 4,1±2,1 | 4,9±1,8 | <0,001 | 4,6±1,6 | <0,002 | 4,8±1,5 | <0,003 |
| | II | 4,3±1,5 | 5,3±1,7 | <0,05 | 5,6±1,4 | <0,001 | 4,6±1,5 | <0,02 |
| Расстояние затылок – стена, см | I | 3,7±5,3 | 2,9±4,9 | <0,01 | 3,5±5,2 | <0,001 | 3,5±5,3 | <0,001 |
| | II | 2,1±4,8 | 1,5±4,4 | <0,05 | 2,3±5,1 | >0,08 | 6,8±7,6 | >0,18 |
| Боковое сгибание позвоночника, см | I | 12,2±6,8 | 15,3±7,3 | <0,001 | 15,1±7,9 | <0,001 | 16,8±7,2 | <0,001 |
| | II | 14,6±5,6 | 18,1±6,1 | <0,05 | 20,4±5,2 | <0,001 | 17,5±6,9 | <0,007 |
| Тест Шобера, см | I | 2,8±1,4 | 3,6±1,3 | <0,001 | 3,8±1,5 | <0,001 | 4,0±1,2 | <0,001 |
| | II | 3,2±1,1 | 3,9±0,9 | <0,05 | 4,2±0,9 | <0,05 | 3,9±0,7 | <0,003 |

На фоне терапии АДА отмечено быстрое и клинически значимое уменьшение признаков активности заболевания. К концу 12-й недели лечения отмечалась нормализация СОЭ у 66%, а через 24 и 48 нед – у 72% больных. К концу 12-й недели терапии уровень СРБ нормализовался у 78%, через 24 нед – у 79%, через 48 нед – у 66% больных. Через 12 нед было установлено достоверное снижение на 50% индекса активности болезни BASDAI у 60%, а после 24 нед – у 66% пациентов, что значительно превышало результаты исследования ATLAS (45,2 и 42,3% соответственно). После 12-недельной терапии существенно уменьшилась активность АС, определяемая по индексу ASDAS, у 54%, и к окончанию исследования она стала минимальной у 66% больных.

На фоне терапии ИНФ отмечено увеличение ротации шейного отдела позвоночника (с 36,3±14,9° до 42,5±14,8° и 41,0±12,4° соответственно через 12 и 24 нед; p<0,001); дыхательной экскурсии грудной клетки (с 4,1±2,1 до 4,9±1,8 и 4,8±1,5 см соответственно через 24 и 48 нед; p<0,003); сгибания в поясничном отделе позвоночника (с 12,2±6,8 до 15,3±7,3 и 16,8±7,2 см через 12 и 48 нед соответственно; p<0,001).

Переносимость ИНФ была в целом удовлетворительной. Общая частота НЯ, выявленных нами у 37% (20 из 53) пациентов, была меньше, чем в сообщениях других авторов. М. Vreban и соавт. (2002) наблюдали НЯ у 80% (40 из 50), М. Schiff и соавт. (2008) – у 52,1% (86 из 165), а О.А. Румянцева (2010) – у 91% (32 из 35) больных [16, 19, 20]. Частота развития серьезных НЯ на терапии ИНФ меньше по сравнению с данными регистра BIOBADASER (Испания), где НЯ выявлены у 5,8% (102 из 1915) больных [21]. В группе АДА НЯ зарегистрированы нами у 30% (10 из 33) пациентов, что меньше, чем в исследовании ATLAS, в котором НЯ выявлены у 75% (у 236 из 315) пациентов [13].

В большинстве клинических исследований ингибиторов ФНО α особое внимание уделяется развитию инфекционных осложнений, включая туберкулез. По данным исследования RATIO, фактором риска развития туберкулеза является возраст в первый год лечения ингибиторами ФНО α [22]. Сходные данные представлены в Британском регистре биологических препаратов, где на фоне терапии ГИБП зафиксирована реактивация латентного туберкулеза, а в более поздние сроки – развитие туберкулеза *de novo*

[23]. В нашем исследовании через 24 нед после начала лечения ИНФ и АДА для исключения микобактериальной инфекции выполняли квантифероновый тест, диаскин-тест, рентгенографию органов грудной клетки. В связи с положительными результатами диагностических проб 4 пациентам проведен курс противотуберкулезного лечения изониазидом в течение 3 мес.

В нашем исследовании наиболее частым НЯ было повышение уровней печеночных ферментов у 11% пациентов группы I и у 9% больных группы II. Серьезное НЯ, послужившее причиной отмены ИНФ, наблюдали у 1 пациента – это было развитие аллергической реакции по типу крапивницы. В группе АДА серьезные НЯ зарегистрированы не были. Уменьшение эффективности терапии ИНФ установлено у 2 (3%) из 53 больных.

Выводы

1. У пациентов, получавших ИНФ, достигнут более выраженный клинический ответ по индексам BASDAI и BASMI, чем у пациентов, получавших АДА, что, вероятно, связано с более высокой исходной клинико-лабораторной активностью заболевания в группе I.

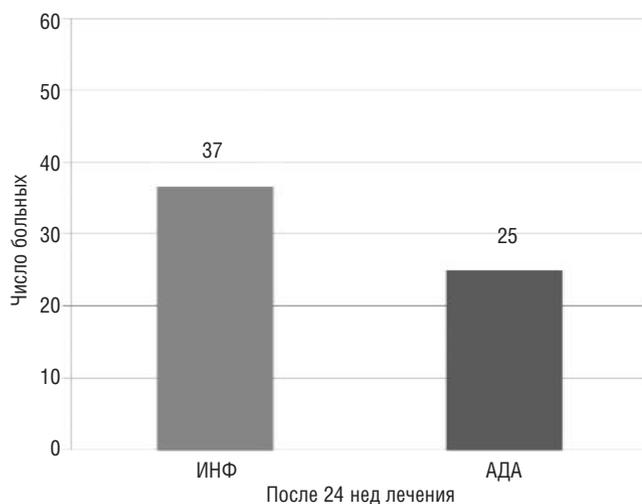


Рис. 3. Оценка эффективности терапии ингибиторами ФНО α по критерию частичной ремиссии ASAS

Таблица 4 Нежелательные явления (n), зарегистрированные у пациентов на фоне терапии ингибиторами ФНО α

| Нежелательные явления | Группа | 12 нед | 24 нед | 48 нед |
|---|--------|--------|--------|--------|
| Гепатотоксические: повышение уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ | I | 3 | 3 | – |
| | II | – | 3 | – |
| Гематологические: лейкоцитоз, тромбоцитоз | I | 1 | – | 1 |
| | II | 2 | – | – |
| Повышение уровня креатинина | I | 1 | 3 | 3 |
| | II | – | – | – |
| Инфекционные осложнения: периодонтит, мочевая инфекция | I | – | 3 | – |
| | II | – | 2 | – |
| Кожные: крапивница, аллергический дерматит, очаговая алопеция | I | – | 2 | – |
| | II | – | 1 | 1 |
| Рецидив иридоциклита | I | – | – | – |
| | II | – | – | 1 |

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТП – γ -глутаминтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

2. Выраженный положительный эффект в отношении функционального состояния опорно-двигательного аппарата отмечается в обеих группах, что подтверждается динамикой позвоночных индексов, а также индексом BASFI.

ЛИТЕРАТУРА

- Braun J., Bollow M., Remlinger G. et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthr Rheum* 1998;41:58–67.
- Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. *Тер арх* 2009;81(6):5–10.
- Чепой В.М. Болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит). М.: Медицина, 1976;7–8.
- Фоломеева О.М., Лобарева Л.С. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. *Науч-практич ревматол* 2001;1:15–21.
- Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. *Иммунология* 1997;5:7–14.
- Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *Engl J Med* 1996;334:1717–25.
- Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet* 2002;359:1187–93.
- Van den Bosch F., Kruihof E., Baeten D. et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (infliximab) in spondylarthropathies an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:428–33.
- 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 Ther* 2005;7:439–44.
- Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical response to the anti TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670–6.
- Van der Heijde D. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54(7):2136–46.
- Van der Heijde D. Adalimumab treatment maintains efficacy and safety in patients with ankylosing spondylitis (AS)-2- year results from ATLAS. Presented at: European League Against Rheumatism Annual Scientific Meeting. June 2007; Barcelona, Spain, abs FR10439.
- Van der Heijde D. Three-year safety and efficacy results from the adalimumab (Humira) trial evaluating longterm efficacy and safety in ankylosing spondylitis (ATLAS) EULAR, 2008; SAT0273.
- Sieper J. Adalimumab therapy reduces peripheral arthritis and

3. Переносимость ИНФ и АДА удовлетворительная. НЯ на протяжении всего периода лечения констатированы в обеих группах с частотой 37 и 30% соответственно. Результаты нашего исследования согласуются с сообщениями о хорошей переносимости препаратов, отмечавшейся у пациентов с РА.

enthesitis in patients with active ankylosing spondylitis in the RHAPSODY STUDY EULAR, 2008, SAT0267.

- Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Дубинина Т.В. и др. Первый опыт применения адалимумаба у больных анкилозирующим спондилитом: клиническое и МРТ-сопоставление результатов терапии. *Науч-практич ревматол* 2010;1:1–8.
- Бунчук Н.В., Румянцева О.А., Логинова Е.Ю. и др. Эффективность и безопасность инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом: результаты открытого многоцентрового исследования. *Тер арх* 2010;10:41–6.
- Van der Heijde D., Lie E., Kvien T.K. et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811–8.
- Anderrson J.J., Baron G., van der Heijde D. et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of shortterm improvement in ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2001;44:1876–86.
- Breban M. Efficacy of infliximab in refractori ankylosing spondylitis results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002;41:1280–5.
- Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
- Carmona L., Gomez-Reino J.J. and on behalf of the BIOBADASER Group Survival of TNF antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthr Res Ther* 2006;R:72(doi:10.1186/ar1941).
- Tubach F., Salmon D., Ravaud P. et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthr Rheum* 2009;60(7):1884–94.
- Dixon W., Hyrich K., Watson K. et al. BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti- TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) *Ann Rheum Dis* 2010;69 (3):522–8.