

Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите – зависимость от суммарной дозы препарата

Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Contact: Evgenia Aronova; eugpoz@mail.ru

Поступила 03.04.14

Цель — проанализировать зависимость клинического и антидеструктивного эффекта инфликсимаба (ИНФ) от его суммарной дозы у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В годичное исследование были включены 135 больных с достоверным РА. Всем пациентам назначался ИНФ в дозе 3 мг/кг по стандартной схеме: первая инфузия, через 2 нед — вторая, еще через 4 нед — третья и далее каждые 8 нед. Во время каждого визита определяли число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка и СОЭ, заполняли опросник HAQ. В качестве первичного критерия терапевтического эффекта ИНФ использовалась динамика DAS28. Оценка деструкции суставов проводилась по методу Sharp в модификации Van der Heijde. Все больные были обследованы согласно протоколу перед каждой инфузией ИНФ. Результат у всех пациентов оценивался на 54-й неделе от начала лечения (в том числе у не завершивших годовой курс терапии ИНФ). В соответствии с суммарной дозой ИНФ больные были разделены на три группы: 1) получившие ≤ 4 инфузий (низкая доза, $n=63$); 2) получившие 5–7 инфузий (средняя доза, $n=31$); 3) получившие ≥ 8 инфузий (полная доза, $n=41$). Пациенты 1-й группы получили в среднем 2,5 инфузии ИНФ, 2-й группы — 5,8, 3-й группы — 8,8.

Результаты. В начале исследования у большинства больных отмечалась высокая активность (DAS28 $> 5,1$): в 1-й группе — у 69%, во 2-й — у 86,6%, в 3-й — у 62,1% больных. У всех пациентов наблюдалось быстрое (уже на 14-й неделе лечения) и достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА. Уменьшение активности по сравнению с ее исходным уровнем оставалось достоверным также через 54 нед после начала лечения. В 3-й группе к концу наблюдения отмечалось больше больных с низкой активностью (включая пациентов в состоянии ремиссии по DAS28), чем в остальных группах (53,9% по сравнению с 27,3 и 50% в 1-й и 2-й группах соответственно). Наибольший процент пациентов с высокой активностью при завершении терапии отмечен в 1-й группе (36,4%). Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимым (28,6 и 23,1% соответственно), а в 1-й оно было ниже (18,2%). У пациентов 1-й группы отмечалось достоверно более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем у больных двух других групп.

Заключение. Низкая суммарная доза ИНФ способна вызвать у части больных РА длительный клинический эффект, но существенно не тормозит суставную деструкцию. Между больными, получившими средние и полные дозы этого препарата, достоверных различий в выраженности клинического эффекта и степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено.

Ключевые слова: инфликсимаб; нежелательные реакции; ревматоидный артрит; рентгенологическое прогрессирование.

Для ссылки: Аронова ЕС, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите — зависимость от суммарной дозы препарата. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):506–11.

EFFICACY OF INFLIXIMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A RELATIONSHIP TO THE TOTAL DOSE OF THE DRUG

Aronova E.S., Lukina G.V., Sigidin Ya.A.

Objective: to analyze the relationship of the clinical and antidestructive effect of infliximab (INF) to its total dose in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A one-year investigation included 135 patients with RA. All patients received INF 3 mg/kg at weeks 0, 2, 4 and then every 8 weeks. During each visit, the number of tender and swollen joints, C-reactive protein level, and erythrocyte sedimentation rate were determined and the Health Assessment Questionnaire (HAQ) was filled out. DAS-28 changes were used to assess therapeutic effect of INF. Joint destruction was evaluated by the Sharp method modified by van der Heijde. All patients were examined according to the protocol before each INF infusion. The result of INF therapy was assessed at week 54 in all patients (including in those who had not completed a one-year INF therapy cycle). According to the total dose of INF, the patients were divided into three groups: 1) ≤ 4 infusions (low-dose, $n = 63$); 2) 5–7 infusions (medium-dose, $n = 31$); 3) ≥ 8 infusions (full-dose, $n = 41$). Group 1 received an average of 2.5 INF infusions; Group 2 and 3 — 5.8 and 8.8 infusions, respectively.

Results. Baseline high disease activity (DAS28 > 5.1) was noted in the majority of the patients: 69% in Group 1, 86.6% in Group 2, and 62.1% in Group 3. All the patients showed a prompt (just at 14 weeks of treatment) and significant ($p < 0.05$) decrease of RA activity. This reduction remained significant at week 54. By the end of follow-up there were more patients with low disease activity (including those with DAS28 remission) in Group 3 than the other groups (53.9% versus 27.3 and 50% in Groups 1 and 2, respectively). After the completion of therapy, the highest percentage of patients with high disease activity was seen in Group 1 (36.4%). The number of remissions was comparable in Groups 2 and 3 (28.6 and 23.1%, respectively) and smaller in Group 1 (18.2%). Significantly more obvious radiographic disease progression was noted in Group 1 than in the two

other groups.

Conclusion. The lower total dose of INF can cause a long-lasting clinical effect in some patients with RA, but it does not substantially suppress joint destruction. There were no significant differences between patients receiving medium and full doses of this drug in and the degree of radiographic disease progression.

Key words: infliximab; adverse reactions; rheumatoid arthritis; radiographic progression.

For reference: Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YaA. Efficacy of infliximab in rheumatoid arthritis: A relationship to the total dose of the drug. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):506–11.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-506-511>

Разработка и внедрение в практику методов генно-инженерной биологической терапии является одним из важнейших достижений современной ревматологии. Наиболее широкое признание среди методов биологического лечения ревматоидного артрита (РА) в наши дни нашла антицитокиновая терапия, и прежде всего – нейтритализация фактора некроза опухоли α (ФНО α) [1–7]. Первым терапевтическим препаратом, блокирующим действие этого цитокина, оказался инфликсимаб (ИНФ), представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО α , состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% – из мышиного. В настоящее время этот препарат широко используется в зарубежной и отечественной терапевтической практике [8–15]. Согласно данным литературы, назначение ИНФ на фоне ранее неэффективного метотрексата (МТ) приводит к уменьшению клинических и лабораторных признаков активности РА и к выраженному торможению суставной деструкции [16–22]. При продолжающемся назначении ИНФ его лечебный эффект нередко сохраняется в течение 5 лет и более. Однако в литературе имеются лишь единичные работы, в которых изучалась возможность сохранения его лечебного и особенно антидеструктивного действия после отмены препарата и связи этого действия с суммарной дозой ИНФ. Так, М. Quinn и соавт. [23], V. Vejaano и соавт. [24] нашли, что даже через год после отмены ИНФ у пациентов с РА по данным магнитно-резонансной терапии (МРТ) отмечалось меньшее количество синовитов по сравнению с контрольной группой.

Целью нашего исследования являлся анализ зависимости терапевтического и антидеструктивного эффекта ИНФ от его суммарной дозы за год лечения у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 135 пациентов (114 женщин и 21 мужчина) с РА, достоверным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). У всех больных до включения в исследование была неэффективной предшествующая терапия, состоявшая из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В качестве базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 105 пациентов получали МТ 7,5–25 мг/нед (в среднем 10,8 мг/нед) и 23 пациента – другие БПВП, в том числе лефлуномид 20 мг/сут, сульфасалазин 2 г/сут, плаквенил 200 мг/сут, а также их комбинации. Семи больным ИНФ назначался без сопутствующих БПВП. 69 пациентов, помимо ИНФ, получали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 6,9 $\pm$ 2,9 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Пациенты были разделены на три группы: 1) получившие ≤ 4 инфузий ИНФ ($n=63$); 2) получившие 5–7 инфузий ($n=31$); 3) получившие ≥ 8 инфузий ($n=41$).

Пациенты 1-й группы получили в среднем 2,5 инфузии; 2-й группы – 5,8; 3-й группы – 8,8.

Клиническое и лабораторное обследование проводилось перед каждым введением ИНФ и через 1 год после начала терапии. Эффективность лечения оценивалась через 14, 22 и 54 нед. В качестве первичного критерия оценки терапевтического эффекта ИНФ использовалась динамика DAS28.

При клиническом исследовании определялось число припухших (ЧПС) и болезненных (ЧБС) суставов; оценивались признаки системных проявлений.

Лабораторное обследование включало общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, общий анализ мочи.

Для оценки прогрессирования суставной деструкции по методу Sharp в модификации van der Heijde проводилось сравнение рентгенограмм кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции до лечения и через 12 мес после его начала.

Кроме того, всем пациентам перед началом терапии и далее каждые 6 мес (а также спустя 6 мес после последнего введения ИНФ, если полный годовой курс лечения не был завершен) проводилась проба Манту. Рентгенография органов грудной клетки использовалась для контроля безопасности препарата при первом визите, через 6 мес и через 1 год после начала лечения.

Полный 12-месячный период наблюдения завершили 75 больных; 30 пациентов выбыли из исследования в связи с первичной или вторичной неэффективностью препарата и еще 30 – в связи с административными причинами.

Результаты

По основным клиническим и демографическим показателям достоверных различий между группами не было. В начале исследования высокая активность РА (DAS28 $> 5,1$) отмечалась в каждой группе у большинства пациентов: в 1-й группе – у 69%, во 2-й – у 86,6%, в 3-й – у 62,1%. Умеренная активность ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$) встретилась в 1-й группе у 31% больных, во 2-й – у 13,4%, в 3-й – у 37,9%.

После назначения ИНФ у всех больных отмечалось быстрое (уже на 14-й неделе лечения) и достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА (рис. 1).

Уменьшение активности заболевания по сравнению с ее исходным уровнем оставалось достоверным также через 54 нед после начала лечения. Таким образом, даже небольшая общая доза ИНФ, полученная только в течение первых 3 мес (1-я группа), обеспечивала отчетливый терапевтический эффект, сохранявшийся через год после начала терапии. Этот эффект, однако, не был столь выраженным, как у получивших более высокие дозы препарата (DAS28 к концу наблюдения в 1-й группе был достоверно выше, чем в двух других).

Между 2-й и 3-й группами достоверного различия в этот период наблюдения не выявлено. Это свидетельст-

ует о том, что в течение первого года наблюдения увеличение суммарной дозы ИНФ приводит к более выраженному снижению активности ревматоидного процесса, но лишь до определенного предела: при получении большими как полного годового курса ИНФ, так и «средней» суммарной дозы препарата получен одинаковый эффект. Эта же закономерность прослеживается при дифференцированной оценке активности РА внутри каждой группы (рис. 2).

Через 54 нед после начала лечения наибольшая доля пациентов с высокой лабораторной активностью отмечалась в 1-й группе, получившей ≤ 4 инфузий ИНФ. Число больных с низкой активностью было минималь-

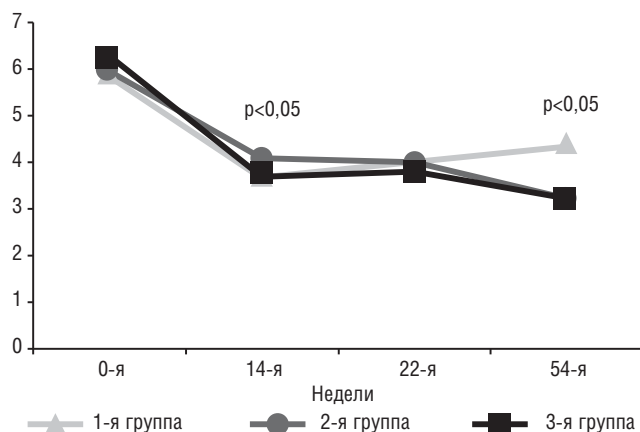


Рис. 1. Динамика DAS28 в течение года наблюдения

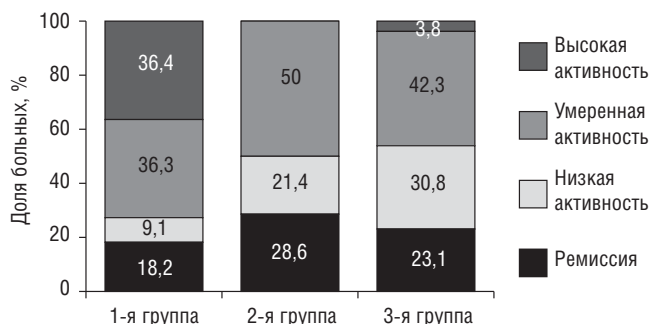


Рис. 2. Активность РА по DAS28 в исследуемых группах через 54 нед наблюдения

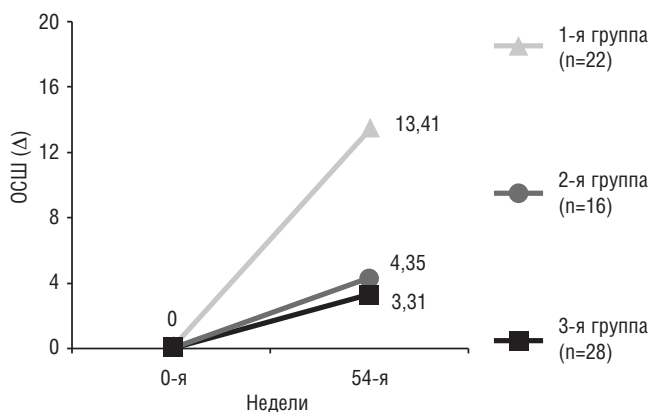


Рис. 3. Рентгенологическая динамика (Δ) по ОСШ за 12 мес в зависимости от суммарной дозы ИНФ

ным в 1-й группе и максимальным — в 3-й, т. е. нарастало по мере повышения суммарной дозы препарата. Количество ремиссий во 2-й и 3-й группах оказалось сопоставимым, в то время как в 1-й группе оно было заметно ниже.

Мы специально рассмотрели 4 пациентов 1-й группы, получивших низкую дозу ИНФ, но сохранивших, тем не менее, состояние ремиссии через 54 нед наблюдения. Давность РА у них составляла $1,73 \pm 0,68$ года ($M \pm \sigma$), исходный DAS28 — $3,92 \pm 1,05$. Трое из них получили по 4 инфузии ИНФ, один — две инфузии. Через 14 нед после начала терапии у троих из 4 пациентов получен хороший и у одного — удовлетворительный эффект по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR). Таким образом, общими признаками этой группы могут считаться ранняя стадия болезни, невысокая исходная активность РА и быстрое развитие клинического улучшения после назначения ИНФ.

Чтобы выяснить, влияет ли количество инфузий ИНФ на *темпы прогрессирования суставной деструкции*, мы рассмотрели динамику общего счета по модифицированному методу Шарпа (общий счет Шарпа — ОСШ) за 54 нед наблюдения в трех рассматриваемых группах (рис. 3).

У пациентов, получивших ≤ 4 инфузий ИНФ, отмечалось достоверно более выраженное рентгенологическое прогрессирование, чем у больных двух других групп. Таким образом, оказалось, что низкая суммарная доза ИНФ у ряда больных была способна вызвать длительный клинический эффект, но существенно не тормозила суставную деструкцию.

Между 2-й и 3-й группами достоверных различий по степени рентгенологического прогрессирования не обнаружено.

Мы проанализировали также *зависимость эффективности инфлиksiмаба от длительности заболевания*, сопоставив результаты лечения у пациентов с «ранним» (длительность болезни ≤ 2 лет, 55 человек) и «поздним» (длительность > 2 лет, 80 человек) РА. Наибольшие различия между этими категориями больных отмечались через 22 нед лечения. При раннем РА больных с низкой активностью к данному сроку было 50%, а при позднем — 30%; ремиссии зарегистрированы у 33,3 и 16% соответственно. Частота хороших результатов в этот период при раннем РА почти в 2 раза превышала таковую у больных поздним РА — 53 и 28% соответственно ($p < 0,05$). Через 54 нед подобных различий уже не наблюдалось. Больных с низкой активностью при раннем РА было 40%, при позднем — 41,4%; ремиссии отмечены соответственно у 20 и 17,2% ($p > 0,2$). Суммарные показатели хорошего и удовлетворительного результатов полностью совпали — 75 и 76%. Таким образом, более выраженный клинический эффект ИНФ при раннем РА был отмечен только в относительно ранний период лечения — к 22-й неделе.

В то же время назначение ИНФ больным ранним РА тормозило рентгенологическое прогрессирование достоверно более выражено, чем у пациентов с поздним РА. Примечательно, что эта закономерность наблюдалась даже при использовании малого числа инфузий (рис. 4).

Как видно из рис. 4, даже при получении низкой дозы ИНФ скорость суставной деструкции у больных ранним

РА по сравнению с поздним замедлялась в 3 раза. В связи с этим можно полагать, что антидеструктивное действие данного препарата при раннем РА реализуется в гораздо большей степени, чем при позднем.

Представлял интерес анализ терапевтического эффекта инфликсимаба в зависимости от наличия в сыворотке больных ревматоидного фактора (РФ). В процессе лечения достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА на всех этапах наблюдения регистрировалось как у РФ-позитивных, так и у РФ-негативных пациентов. Однако на 54-й неделе у серонегативных больных отмечалось достоверно более выраженное снижение DAS28 по сравнению с серопозитивными. Доля ремиссий при РФ-негативном варианте РА по сравнению с серопозитивным была в 5 раз больше (50 и 10,7% соответственно). Остальные 50% серонегативных пациентов к данному периоду наблюдения демонстрировали только низкую активность РА. Таким образом, при завершении исследования среди этих пациентов не оказалось больных с высокой и даже умеренной активностью РА. Напротив, среди серопозитивных больных на этом этапе лечения отмечался значительный процент пациентов с высокой (28,6%) и умеренной (42,9%) активностью болезни.

В начале исследования группы РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов были сопоставимы по всем рентгенологическим показателям. Через 54 нед наблюдалась очевидная тенденция к большему торможению суставной деструкции у серонегативных больных, особенно выраженная у получивших ≤ 4 инфузий ИНФ (рис. 5).

Таким образом, даже при использовании низкой суммарной дозы ИНФ прогрессирование суставной деструкции у РФ-негативных пациентов происходило в 6 раз медленнее, чем у РФ-позитивных.

Для установления предикторов положительного лечебного действия инфликсимаба мы сопоставили эффект терапии этим препаратом с основными исходными демографическими и клинико-лабораторными показателями наших пациентов. Результат лечения оценивался по критериям EULAR на 14-й неделе наблюдения.

Предикторами хорошего ответа на назначение ИНФ у наших пациентов оказались мужской пол, небольшая давность болезни, серонегативность по РФ и относительно невысокая активность РА.

Оценка переносимости терапии инфликсимабом. Переносимость ИНФ была в основном хорошей. Нежелательные реакции (НР) зарегистрированы у 38 (28,1%) больных. Относительно частыми среди них были инфузионные реакции (снижение артериального давления на 10–20 мм рт. ст., тахикардия, ощущение жара), наблюдавшиеся в процессе введения препарата у 15 (11,1%) пациентов.

Помимо нетяжелых инфузионных реакций, НР, не потребовавшие отмены препарата, были зарегистрированы у 4 (2,9%) пациентов. У одной пациентки на фоне лечения отмечались частые инфекции верхних дыхательных путей. У другой после 7-й инфузии развился бронхит, который сопровождался *herpes labialis*, а после 9-й инфузии также эритематозной сыпью и зудом в месте введения препарата. Еще у одной пациентки после 4-й инфузии развился кандидозный стоматит, в дальнейшем не рецидивировавший, несмотря на продолжение лечения ИНФ. В одном случае у больного на шее появился локализован-

ный очаг разноцветного лишая, быстро регрессировавший на фоне местной терапии.

Только у 19 (14,1%) больных отмечались серьезные НР, потребовавшие отмены ИНФ. Наиболее частыми из них были аллергические и анафилактические реакции ($n=8$): крапивница и выраженный кожный зуд — у двоих, значительная одышка во время введения препарата — у двоих, коллапс с появлением миалгий и усилением болей в суставах, отек Квинке, двусторонняя токсидермия в подмышечных областях, кожный васкулит в области нижней трети правой голени — по одному случаю.

Второе место по частоте занимали серьезные инфекционные осложнения, отмечавшиеся у 7 (5,2%) пациентов. У трех больных был гнойный артрит (после первой, шестой и восьмой инфузий), у одной из них — также флегмона стопы. Во всех случаях потребовались госпитализация и длительное лечение. У одной пациентки после первой инфузии ИНФ развился фурункулез. Кроме того, мы наблюдали (по одному случаю) абсцедирующую пневмонию, гнойный бронхит и гнойный бурсит I плюснефалангового сустава.

У 2 (1,5%) больных отмечалось быстрое развитие кардиальной патологии. У одной из них после первой инфузии возникла мерцательная аритмия. У другой, так-

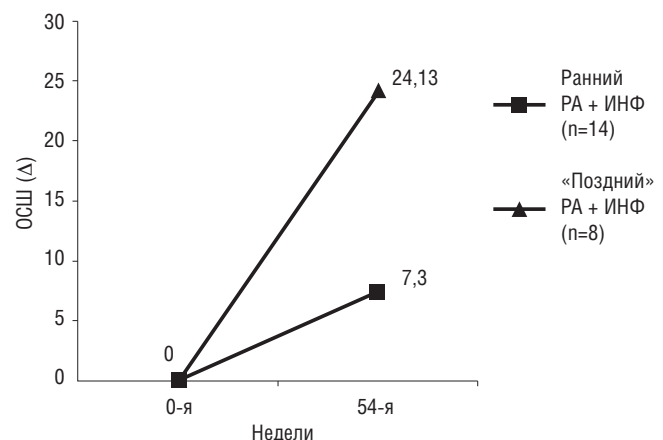


Рис. 4. Динамика суставной деструкции по ОСШ (Δ) у больных ранним и поздним РА, получивших <5 инфузий ИНФ

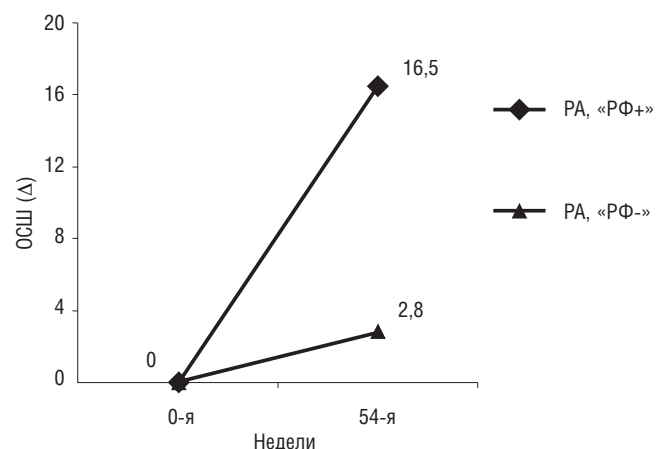


Рис. 5. Рентгенологическая динамика (Δ) у пациентов, получивших ≤ 4 инфузий ИНФ за год наблюдения, в зависимости от наличия или отсутствия РФ

же после первой инфузии, появились боли в области сердца без признаков патологии по данным электрокардиографии.

Еще в 2 (1,5%) случаях отмена ИНФ была связана с кожным поражением. У одной больной после седьмой инфузии появились псориазические бляшки в области локтевых суставов, которые в дальнейшем не прогрессировали. У другой пациентки после второй инфузии развились симметричные язвы нижних третей голени.

Одна пациентка умерла по причине, не связанной с лечением ИНФ (тяжелая почечная недостаточность вследствие вторичного амилоидоза).

Мы отдельно рассмотрели частоту возникновения НР при монотерапии ИНФ и при его сочетании с различными БПВП. Существенно большая доля НР отмечалась на фоне сочетанной терапии лефлуномидом и ИНФ (37,5%) по сравнению как с комбинацией МТ и ИНФ, так и с монотерапией ИНФ. Между монотерапией ИНФ и сочетанием ИНФ с МТ достоверных различий в частоте возникновения НР не выявлено.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что даже низкая суммарная доза ИНФ у части больных РА может вызвать длительное клиническое улучшение. Тем не менее существует определенная положительная корреляция между полученной дозой препарата и эффективностью лечения. Через 54 нед наблюдения в группе, получившей ≤ 4 инфузий ИНФ, оставался наибольший процент пациентов с высокой активностью болезни, а процент ремиссий был самым низким. Количество ремиссий в группах, получивших 5–7 и 8–9 инфузий, к этому сроку оказалось сопоставимым и существенно превышало число ремиссий в 1-й группе.

Важно отметить, что среди пациентов, получивших ≥ 5 инфузий ИНФ, через 54 нед после начала лечения было более выраженным не только клиническое улучшение, но и торможение суставной деструкции. Степень этого торможения у больных 2-й и 3-й групп не различалась. В то же время у пациентов 1-й группы, получивших < 5 инфузий ИНФ, отмечалось достоверно большее рентгенологическое прогрессирование по сравнению с другими группами. Таким образом, терапевтический эффект полных и средних доз ИНФ был сопоставим и существенно превосходил эффект малых доз. Поэтому можно заключить, что для достижения стойкого клинического улучшения и реализации антидеструктивного действия данного препарата требуется не менее 5–7 инфузий.

Возможность длительного сохранения эффекта ИНФ (хотя и без анализа его дозовой зависимости) с торможением и даже отсутствием суставной деструкции отмечалась и другими исследователями. Так, Y. Tanaka и соавт. [25] на группе из 102 больных РА обнаружили, что у этих пациентов не было рентгенологического прогрессирования в течение года после прекращения лечения ИНФ. M. van den

Broeck и соавт. [26] нашли, что из 104 больных, прекративших лечение ИНФ после достижения ремиссии, 48% возобновили эту терапию в связи с обострением РА в среднем только через 17 мес после отмены. Рентгенологического прогрессирования в течение всего времени наблюдения у них не отмечалось.

Анализ зависимости клинического эффекта ИНФ от длительности заболевания показал, что более выраженный клинический эффект препарата при раннем РА был отмечен только в относительно ранний период лечения — к 22-й неделе. К концу года наблюдения результат терапии больных ранним и поздним РА оказался одинаковым.

В то же время назначение ИНФ больным ранним РА тормозило рентгенологическое прогрессирование достоверно более выражено, чем у пациентов с поздним РА. Примечательно, что эта закономерность наблюдалась даже при использовании малого числа инфузий.

Достоверное снижение активности РА на всех этапах наблюдения регистрировалось как у РФ-позитивных, так и у РФ-негативных пациентов. Однако на 54-й неделе у серонегативных больных с высокой степенью достоверности отмечалось большее снижение DAS28, чем у серопозитивных. Число ремиссий при РФ-негативном варианте РА по сравнению с РФ-позитивным было в 5 раз больше.

Переносимость ИНФ оказалась вполне удовлетворительной. Только у 19 (14,1%) больных отмечались серьезные НР, потребовавшие отмены препарата. Наиболее опасными следует считать инфекционные (особенно гнойные) осложнения, встретившиеся у 5,2% больных.

Предикторами хорошего ответа на назначение ИНФ у наших больных оказались мужской пол, небольшая давность болезни, серонегативность по РФ и относительно невысокая активность болезни.

Резюмируя сказанное, нужно отметить, что одинаковый терапевтический и антидеструктивный эффект был получен при назначении как полного годового курса лечения ИНФ, так и средних (5–7 инфузий за год) доз препарата. Лечебное действие меньших доз (≤ 4 инфузий за год) было заметно более слабым, хотя у отдельных больных оно оказывалось выраженным и длительным. При планировании терапии ИНФ важно предусмотреть, чтобы пациенты получили не менее пяти инфузий препарата.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли α) в ревматологии: новые факты и идеи. Русский медицинский журнал. 2004;(12):1123–7 [Nasonov EL. The use of infliximab (monoclonal antibody to tumor necrosis factor α) in rheumatology, new facts and ideas. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;(12):1123–7 (In Russ.)].
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051–65. doi: 10.1002/art.20159

3. Nam J, Emery P. Aspects of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010 Aug;20(4):325–30. doi: 10.1007/s10165-010-0277-7. Epub 2010 Mar 2.
4. Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 Nov;11:1369–84. doi: 10.1517/14728222.11.11.1369
5. Karampetsou MP, Liossis SN, Sfikakis PP. TNF- α antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future. *QJM*. 2010 Dec;103(12):917–28. doi: 10.1093/qjmed/hcq152
6. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Jun;10(3):308–15. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.005
7. Arif S, Cox P, Afzali B, et al. Anti-TNF α therapy: killing two birds with one stone? *Lancet*. 2010;375:2278. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60394-7
8. Scott DL, Kingsley G. Clinical effectiveness of biologics in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2010 Apr 28;12(2):115. doi: 10.1186/ar2970 [Epub ahead of print].
9. Мазуров ВИ, Лила АМ, Жугрова ЕС. Опыт применения Ремикейда при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Русский медицинский журнал. 2004;13:700–3 [Mazurov VI, Lila AM, Zhugrova ES. Experience in the use of Remicade in certain autoimmune diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;13:700–3 (In Russ.)].
10. Коршунов НИ. Ревматоидный артрит: диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2005;14:956–63 [Korshunov NI. Rheumatoid arthritis: diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;14:956–63 (In Russ.)].
11. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum*. 1993;36:1681–90. doi: 10.1002/art.1780361206
12. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:1125–7. doi: 10.1016/S0140-6736(94)90632-7
13. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:149–55. doi: 10.1136/ard.2003.013961
14. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, Breedveld FC, et al. Many early rheumatoid arthritis patients with a good clinical response to infliximab can discontinue anti-TNF- α therapy without relapse. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl III):59.
15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406–15. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
16. Maini R, Patel K, Baker D, et al. Treatment with infliximab and methotrexate leads to healing of joint erosion in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl 1):97.
17. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, et al. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):273–9. doi: 10.1007/s10165-010-0276-8. Epub 2010 Feb 19.
18. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol*. 2008 May 21. doi: 10.3109/s10165-008-0077-5
19. Pavelka K, Gatterova J, Tegzova D, et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):540–5.
20. Güller-Yüksel M, Allaart CF, Watt I, et al. Treatment with TNF- α inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18(10):1256–62. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.011
21. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 28 Jul. doi: 10.1136/ard.2008092254
22. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis*. 2008; Jul 7 [Epub ahead of print].
23. Quinn MA, Conaghan PG, Greenstein A, et al. Sustained response in early poor prognosis RA after withdrawal of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3416.
24. Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, et al. 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1971–4. doi: 10.1093/rheumatology/keq194
25. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. for the RRR study investigators. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1286–91. doi: 10.1136/ard.2009.121491. Epub 2010 Apr 1.
26. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1389–94. doi: 10.1136/ard.2010.147751.