

Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара

Н.А. Мухин, П.И. Новиков, С.В. Моисеев, Т.М. Игнатова, Л.В. Козловская, Е.Н. Семенкова, В.В. Фомин, С.В. Гуляев, Т.Н. Краснова, Л.А. Стрижаков, Т.Н. Янушкевич, В.В. Панасюк, Н.В. Никифорова, С.В. Рощупкина, Ю.Д. Сорокин, А.Д. Мешков, Л.В. Дубровская, Е.С. Жабина, С.А. Парфенова, Е.И. Кузнецова, И.А. Лопатина

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3 ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Контакты: Сергей Валентинович Моисеев clinpharm@mtu-net.ru

Contact: Sergey Valentinovich Moiseyev clinpharm@mtu-net.ru

Поступила 12.11.12

Возможности современной терапии ревматических заболеваний (РЗ) в настоящее время значительно расширились, в первую очередь благодаря использованию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Цель – оценка краткосрочной эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с различными РЗ. **Материал и методы.** В исследование включали всех пациентов с РЗ, получавших ГИБП: ритуксимаб (РТМ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб, этанерцепт, тоцилизумаб, абатацепт – в 2009–2012 гг. Эффективность и безопасность лечения оценивали через 6 мес. На основании параметров, специфических для конкретных заболеваний (например, BVAS, DAS28, BASDAI), эффект ГИБП определяли как «ремиссию», «улучшение» и «отсутствие ответа».

Результаты. В исследование были включены 107 пациентов (49 мужчин и 58 женщин; средний возраст 41,5 года) с ревматоидным артритом (n=34), АНЦА-ассоциированными васкулитами (n=34), системной красной волчанкой (n=16), криоглобулинемическим васкулитом (n=11), анкилозирующим спондилоартритом (n=8), системными васкулитами с поражением артерий крупного калибра (n=6) и другими РЗ. Во всех случаях имело место тяжелое течение системного аутоиммунного заболевания, рефрактерного к стандартной иммуносупрессивной терапии. Чаще всего применяли РТМ (n=66) и ИНФ (n=31). Высокая частота назначения РТМ объясняется тем, что этот препарат получали все пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулитами, системной красной волчанкой и криоглобулинемическим васкулитом, которые в целом составили более половины больных, включенных в исследование. Подавляющее большинство из них получали ГИБП впервые. На фоне лечения в 62 случаях (57,9%) была достигнута ремиссия и в 42 (39,3%) – улучшение. У 22 (20,6%) пациентов наблюдались легкие или умеренно выраженные, у 6 (5,6%) – тяжелые нежелательные реакции.

Заключение. Лечение ГИБП обеспечивает значительное улучшение у значительной части больных с различными РЗ, не ответивших на стандартную иммуносупрессивную терапию.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный васкулит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), биологические препараты, ритуксимаб.

EVALUATION OF THE SHORT-TERM EFFICACY AND SAFETY OF BIOLOGICAL AGENTS IN DIFFERENT RHEUMATIC DISEASES: A MULTIDISCIPLINARY THERAPEUTIC HOSPITAL'S EXPERIENCE

N.A. Mukhin, P.I. Novikov, S.V. Moiseev, T.M. Ignatova, L.V. Kozlovskaya, E.N. Semenkova, V.V. Fomin, S.V. Gulyaev, T.N. Krasnova, L.A. Strizhakov, T.N. Yanushkevich, V.V. Panasyuk, N.V. Nikiforova, S.V. Roshchupkina, Yu.D. Sorokin, A.D. Meshkov, L.V. Dubrovskaya, E.S. Zhabina, S.A. Parfenova, E.I. Kuznetsova, I.A. Lopatina

There has been a substantial expansion in the possibilities of current therapy for rheumatic diseases (RD) primarily due to the use of genetically engineered biological agents (GEBA).

Objective: to evaluate the short-term efficacy and safety of GEBA in patients with different RD.

Subjects and methods. The trial included all RD patients receiving GEBA: rituximab (RTM), infliximab (INF), adalimumab, etanercept, tocilizumab, abatacept in 2009–2012. Therapeutic efficiency and safety were evaluated 6 months later. The effect of GEBA was determined as “remission”, “improvement”, and “no response”, by using the parameters peculiar to specific diseases (such as BVAS, DAS28, BASDAI).

Results. The trial enrolled 107 patients (49 men and 58 women; mean age 41.5 years) with rheumatoid arthritis (n=34), ANCA-associated vasculitis (n = 34), systemic lupus erythematosus (n=16), cryoglobulinemic vasculitis (n=11), ankylosing spondyloarthritis (n = 8), systemic vasculitis with large artery involvement (n=6), and other RD. All the cases showed severe systemic autoimmune disease refractory to standard immunosuppressive therapy. RTM (n=66) and INF (n = 31) were most frequently used. The high rate of RTM prescription was due to the fact that this drug was given to all patients with ANCA-associated vasculitis, systemic lupus erythematosus, and cryoglobulinemic vasculitis who totaled more than half of the patients included into the trial. The vast majority of them received GEBA for the first time. After the treatment, there was remission in 62 (57.9%) and improvement in 42 (39.3%) cases. Mild or moderate adverse reactions were observed in 22 (20.6%) patients and severe ones were seen in 6 (5.6%).

Conclusion. GEBA therapy ensures a significant improvement in a substantial proportion of patients with different RD refractory to standard immunosuppressive therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener), biological agents, rituximab.

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в лечении ревматических заболеваний (РЗ) благодаря разработке и внедрению различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. Все они воздействуют на конкретные молекулярные мишени (цитокины, антигены на поверхности клеток иммунной системы и др.) и позволяют в значительной степени персонализировать проводимую терапию. По результатам клинических исследований, в настоящее время ГИБП занимают важное место в лечении ревматоидного артрита (РА) и других РЗ. Основным показанием к их назначению считается недостаточная эффективность или плохая переносимость глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [2–4]. Для некоторых заболеваний (в первую очередь, РА) использование ГИБП основывается на результатах крупных многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований, имеются практические рекомендации и алгоритмы, основанные на принципах доказательной медицины. В других случаях положительный опыт включает только отдельные клинические наблюдения или серии случаев, а крупные исследования либо затруднены по техническим причинам, либо дают противоречивые результаты [5].

Наиболее широкое распространение получили ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО). Их эффективность установлена при РА, анкилозирующем спондилите (АС), болезни Крона и других заболеваниях. Важной мишенью являются В-лимфоциты, которые играют важную роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ), системных васкулитов, РА. Моноклональные антитела (мАТ) к CD20-рецепторам В-лимфоцитов (ритуксимаб – РТМ) зарегистрированы для лечения РА и ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) васкулитов в США и Европе. Кроме того, белимумаб, взаимодействующий с V β L γ S, стал единственным новым препаратом за последние 50 лет, который был одобрен для использования при СКВ. Для лечения РА сегодня применяют также тоцилизумаб (ТЦЗ; мАТ к рецепторам интерлейкина 6 – ИЛ6) и абатацепт (АБЦ), блокирующий взаимодействие CD80/CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток и CD28 на наивных Т-клетках. В настоящее время многие препараты находятся на разных стадиях изучения. Не вызывает сомнения, что в ближайшие годы список ГИБП будет расширяться.

Целью настоящего проспективного неконтролируемого исследования было изучение краткосрочной эффективности и безопасности ГИБП у пациентов с различными РЗ.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с РЗ, госпитализированные в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева в 2009–2012 гг. и получавшие ГИБП: РТМ, инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), ТЦЗ, АБЦ. Диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев и при необходимости подтверждали морфологически. ГИБП назначали в соответствии со стандартными схемами лечения. Контрольные исследования после выписки из стационара проводили не реже одного раза в 3 мес.

Эффективность и безопасность ГИБП оценивали через 6 мес после начала лечения. Для оценки статуса больных применяли параметры, специфические для конкретных заболеваний, например BVAS (Бирмингемский индекс активности васкулита) – для системных васкулитов, DAS28 – для РА, BASDAI – для АС. При оценке эффективности лечения выделяли «ремиссию», «улучшение» и «отсутствие ответа». Под ремиссией понимали отсутствие признаков активности системного заболевания при снижении дозы ГК, под улучшением – уменьшение числа пораженных органов или систем и/или снижение тяжести поражения. Например, для РА ремиссия определялась согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR), а улучшение регистрировалось при наличии 20% ответа по критериям ACR. Для системных васкулитов под ремиссией понимали значение BVAS=0 при снижении дозы ГК, под улучшением – снижение BVAS по крайней мере на 50% по сравнению с исходным значением.

При оценке безопасности тяжелыми считали нежелательные реакции (НР), которые были причиной смерти, непосредственно угрожали жизни, приводили к необходимости госпитализации или увеличению ее продолжительности.

Дизайн исследования не предполагал тестирование какой-либо гипотезы, использовались стандартные методы описательной статистики.

Результаты

В исследование вошли 107 пациентов (49 мужчин и 58 женщин). Средний возраст составил 41,5 года (от 18 лет до 81 года). Основными показаниями к назначению ГИБП (табл. 1) были РА (n=34), АНЦА-ассоциированные васкулиты (n=27): гранулематоз с полиангиитом (Вегенера; n=24), микроскопический полиангиит (n=2) и эозинофильный гранулематоз и полиангиит (Черджа–Строс; n=1), СКВ (n=16) и криоглобулинемический васкулит (n=11). Длительность заболевания к моменту назначения ГИБП составляла от 4 мес до 44 лет. У всех больных отмечалась недостаточная эффективность или плохая переносимость стандартной иммуносупрессив-

Таблица 1 Характеристика пациентов

Диагноз	Число пациентов
Ревматоидный артрит	34
АНЦА-ассоциированные васкулиты:	27
– гранулематоз с полиангиитом (Вегенера),	24
– микроскопический полиангиит,	2
– эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Строс)	1
СКВ	16
Криоглобулинемический васкулит	11
АС	8
Артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит	6
Болезнь Шегрена	2
Уртикарный васкулит	1
Рецидивирующий полихондрит	1
Псориатический артрит	1
Всего	107

Таблица 2 Частота применения ГИБП в исследовании

Название препарата	Число пациентов
РТМ	69
ИНФ	33
ТЦЗ	5
АДА	4
АБЦ	2
ЭТЦ	2
Всего	115*

Примечание. * – у трех пациентов применялось последовательно два ГИБП (ИНФ → РТМ, ИНФ → ТЦЗ, АДА → РТМ).

ной терапии. Среди ГИБП чаще всего применяли РТМ (n=66) и ИНФ (n=31; табл. 2). Высокая частота лечения РТМ определялась тем, что этот препарат назначали всем пациентам с АНЦА-ассоциированными васкулитами, СКВ и криоглобулинемическим васкулитом, которые в целом составили более половины больных, включенных в настоящее исследование. Подавляющее большинство пациентов получали ГИБП впервые. Только у трех больных последовательно применяли два ГИБП (ИНФ → РТМ, ИНФ → ТЦЗ, АДА → РТМ). Основанием для замены препарата была неэффективность предыдущей терапии.

Ремиссия была достигнута у 62 (57,9%) и улучшение – у 42 (39,3%) больных (табл. 3). На лечение не ответили только 3 (2,8%) пациента. В задачи настоящего исследования не входил анализ отдаленных исходов, однако можно констатировать высокую частоту рецидивов после прекращения лечения. Через 3–12 мес после отмены препарата рецидив развился у 18 (58,1%) из 31 пациента. При этом возобновление терапии ГИБП позволило в большинстве случаев повторно добиться ремиссии.

Переносимость ГИБП была удовлетворительной. У 22 (20,6%) пациентов были отмечены легкие или умеренно выраженные НР, в том числе сосудистые реакции при введении (n=8), гриппоподобный синдром (n=4), легкая или умеренная лейкопения (n=4), незначительные инфекции (n=3), повышение активности аминотрансфераз (n=2), крапивница (n=1). Эти НР были обратимыми и не требовали прекращения терапии. Тяжелые НР были представлены агранулоцитозом у двух больных (который развился после назначения РТМ и в одном случае осложнился опоясывающим герпесом), тяжелыми инфузион-

Таблица 3 Частота улучшения и ремиссии у больных РЗ при лечении ГИБП

Диагноз	Ремиссия, %	Улучшение, %
РА (n=34)	47,1	52,9
АНЦА-ассоциированные васкулиты (n=27)	63,0	33,3
СКВ (n=16)	56,3	43,7
Криоглобулинемический васкулит (n=11)	54,5	45,5
АС (n=8)	87,5	12,5
Артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит (n=6)	66,7	16,7
Другие заболевания (n=5)	60,0	20,0
Всего (n=107)	57,9	39,3

ными реакциями у двоих (на фоне введения ИНФ и РТМ) и сепсисом также у двоих (один из них получал РТМ, второй – ИНФ). Общая частота тяжелых НР составила 5,6% (табл. 4).

Ревматоидный артрит. ГИБП получали 34 пациента с РА (14 мужчин и 20 женщин; средний возраст 46,3 года): 18 – ИНФ, 7 – РТМ, 5 – ТЦЗ, 3 – АДА, 2 – АБЦ, 1 – ЭТЦ. У двух пациентов использовали два препарата (ИНФ → РТМ, ИНФ → ТЦЗ). ГИБП назначали в связи с сохранением высокой активности РА (по DAS28) несмотря на терапию метотрексатом (МТ) в дозе 15–25 мг/нед и/или другими БПВП (лефлуноמידом, сульфасалазином, аминохинолиновыми производными) обычно в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или ГК в низких дозах. Среднее значение DAS28 на момент назначения ГИБП составляло 5,8. Все пациенты получали ГИБП в сочетании с предшествующим БПВП (обычно МТ), доза которого в последующем снижалась при уменьшении активности болезни. Ремиссия была достигнута у 16 (47,1%), улучшение – у 18 (52,9%) пациентов. Среднее значение DAS28 после лечения ГИБП составило 2,9. Переносимость лечения была удовлетворительной, частота серьезных НР составила 5,9% (в одном наблюдении при первом введении ИНФ развилась тяжелая инфузионная реакция, еще у одного пациента после лечения РТМ имел место эпизод системной инфекции неуточненной этиологии).

АНЦА-ассоциированные васкулиты. ГИБП применяли у 27 больных (17 мужчин и 10 женщин; средний возраст 38,9 года) с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе у 24 пациентов с гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), двоих – с микроскопическим полиангиитом и одного – с эозинофильным гранулематозом и полиангиитом (Черджа–Строс). Назначению ГИБП предшествовала неэффективная стандартная иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом (ЦФ) и ГК, большинству пациентов также назначались другие цитостатические препараты (производные микофеноловой кислоты, МТ, азатиоприн). Больные гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) страдали генерализованной (висцеральной) формой заболевания с поражением верхних дыхательных путей, почек и/или легких. Средний показатель BVAS перед назначением ГИБП составлял 18,9 балла. Все пациенты получали РТМ. Ремиссии удалось добиться у 17 (63,0%) из них, улучшения – у 9 (33,3%). Только в одном случае заболевание продолжало прогрессировать, несмотря на применение РТМ. Следует обратить внимание, что в этой группе мы отметили наиболее высокую частоту НР, в том числе серьезных, которые наблюдались у 3 (11,1%) из 27 больных.

Системная красная волчанка. Среди 16 пациентов с СКВ преобладали женщины (n=15), средний возраст составил 37,3 года. У 12 (75,0%) из них наряду с общими проявлениями активности болезни имело место поражение почек, рефрактерное к стандартной терапии, еще у 4 (25,0%) – поражение сердца и/или легких. У всех применялись ГК в высоких дозах, а также ЦФ. У большинства больных предпринимались попытки использования препаратов микофеноловой кислоты. Среднее значение SLEDAI перед назначением ГИБП составляло 11,2 балла. В связи с недостаточной эффективностью стандартной терапии всем пациентам назначали РТМ. Ремиссия была

Таблица 4 Тяжелые НР при лечении ГИБП

Показание	ГИБП	НР	Лечение	Исход
РА	ИНФ	Тяжелая инфузионная реакция (отек Квинке, дыхательная недостаточность)	ГК в высокой дозе	Выздоровление
«	«	Сепсис	Антибиотики	«
Микроскопический полиангиит	РТМ	Нейтропения IV степени, опоясывающий герпес	Ацикловир внутривенно	«
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	«	Тяжелая инфузионная реакция (тахикардия, дыхательная недостаточность)	Респираторная поддержка, ГК в высокой дозе	«
То же	«	Нейтропения IV степени	Филграстим однократно	«
СКВ	«	Сепсис	Антибиотики	Смерть через 2 мес

достигнута у 9 (56,3%) больных, улучшение – у 7 (43,7%). При СКВ переносимость терапии РТМ была удовлетворительной. У одного пациента развился сепсис с поражением ЦНС и легких.

Криоглобулинемический васкулит. У всех 11 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом (5 мужчин и 6 женщин; средний возраст 47,4 года) также проводилась терапия РТМ. У 6 из них был HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит (после достижения ремиссии у 3 больных проводилась противовирусная терапия пегилированным интерфероном α и рибавирином), у 5 – эссенциальный криоглобулинемический васкулит. У 3 из 5 больных была выявлена моноклональная гаммапатия невыясненного значения (MGUS), а при детальном гематологическом обследовании данных, свидетельствующих о наличии опухоли системы крови, не было получено. Средний показатель BVAS перед лечением ГИБП составлял 13,2 балла. В 6 (54,5%) случаях удалось добиться ремиссии, в 5 (45,5%) – улучшения. В этой группе была очень высокая частота рецидивов. Стойкая ремиссия отмечалась только у двух пациентов с HCV-ассоциированным васкулитом после эрадикации вируса и у одного пациента с эссенциальным васкулитом. У 8 (73%) из 11 больных развился рецидив васкулита, однако повторное назначение РТМ также было эффективным.

Анкилозирующий спондилит. Всем 8 пациентам (7 мужчин и одна женщина; средний возраст 39,8 года) назначали ингибиторы ФНО: ИНФ (n=7) и ЭТЦ (n=1). Основанием для назначения ГИБП была высокая активность болезни (BASDAI ≥ 40) при неэффективности НПВП и БПВП. У двух пациентов с длительным анамнезом АС был диагностирован вторичный амилоидоз, подтвержденный морфологически. У 7 (87,5%) пациентов была достигнута ремиссия, еще у 1 (12,5%) – улучшение. Переносимость ингибиторов ФНО была хорошей, серьезных НР за время наблюдения не отмечалось.

Васкулиты с поражением сосудов крупного калибра (артериит Такаэсу, гигантоклеточный артериит). ГИБП назначали 4 пациенткам с артериитом Такаэсу (средний возраст 24,3 года) и двум больным с гигантоклеточным артериитом с ревматической полимиалгией (один мужчина и одна женщина, средний возраст 61,5 года). Четыре больных получали ИНФ, двое – РТМ и одна – АДА (у одной пациентки использовали два препарата: АДА → РТМ). Во всех случаях имелся высокоактивный системный васкулит с поражением аорты и ее

крупных ветвей, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка и интерлейкина 6 (ИЛ6). В 5 случаях активность была подтверждена данными позитронно-эмиссионной томографии. В качестве предшествующей терапии у всех больных длительно (>3 мес) использовали ГК в высоких дозах и по крайней мере один цитостатический препарат. В 4 случаях была достигнута ремиссия, в одном – улучшение. У одного пациента с гигантоклеточным артериитом лечение ИНФ было неэффективным. Переносимость лечения была хорошей, серьезных НР отмечено не было.

Другие заболевания. ГИБП также назначали пациентам с болезнью Шегрена, уртикарным васкулитом (ассоциированным с моноклональной секрецией IgM – синдромом Шницлера), псориатическим артритом и рецидивирующим полихондритом. Среди них было 4 мужчин и одна женщина (средний возраст 32 года). Двое получали ИНФ и трое – РТМ. Ремиссия была достигнута у трех больных, улучшение – у одного. У одного пациента с рецидивирующим полихондритом высокая активность сохранялась после курса лечения ИНФ. В этой группе серьезных НР не было.

Обсуждение

Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и приемлемую переносимость ГИБП у пациентов с различными РЗ. В целом состояние улучшилось у подавляющего большинства больных (97%), а ремиссия была достигнута в 58% случаев. Следует отметить, что назначению ГИБП во всех случаях предшествовала мощная стандартная иммуносупрессивная терапия, которая не приводила к адекватному снижению активности заболевания. Результаты лечения ГИБП при различных РЗ были в целом сопоставимыми, а частота ремиссии составила от 47 до 63%. Наша оценка эффективности лечения может быть несколько завышенной, так как исследование было открытым и неконтролируемым. Мы не проводили анализ отдаленных результатов, поскольку длительность наблюдения была относительно небольшой (6 мес). При более длительном наблюдении у части больных можно ожидать ухудшения состояния, связанного с отменой ГИБП. Например, через 3–12 мес после отмены РТМ рецидив криоглобулинемического васкулита развился у 73% больных.

Дизайн исследования не предполагал сравнение эффективности различных ГИБП. Кроме того, некоторые из них, например АБЦ или ЭТЦ, применяли в единичных случаях. Подавляющее большинство больных

впервые начали лечение ГИБП, поэтому исследование не позволяет оценить эффективность замены одного препарата на другой. Примерно 2/3 пациентов получали РТМ. Высокая частота его назначения отражает тот факт, что среди ГИБП РТМ считают препаратом выбора в лечении больных АНЦА-ассоциированными васкулитами и криоглобулинемическим васкулитом, которые составили значительную долю пациентов, включенных в исследование. При РА в качестве первого ГИБП чаще всего использовали ИНФ, реже – РТМ и другие препараты. В данном случае выбор ГИБП нередко диктовался наличием соответствующего препарата в аптеке лечебного учреждения.

Переносимость ГИБП была приемлемой. Хотя НР встречались достаточно часто, они в большинстве случаев были легкими или умеренно выраженными и преходящими, поэтому терапию удавалось продолжить. Серьезные НР наблюдались у 6 (5,6%) из 107 пациентов, четверо из них получали РТМ и двое – ИНФ. Серьезные НР наблюдали у пациентов с тяжелой прогрессирующей формой системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, которые до назначения РТМ получали мощную иммуносупрессивную терапию. Указанные факторы могли способствовать возникновению НР, связанных с подавлением защитных функций организма.

Основным показанием к назначению ГИБП в ревматологии является РА. Мы применяли ГИБП у больных РА в соответствии с рекомендациями EULAR 2010 г. [2], т. е. при неэффективности по крайней мере одного стандартного БПВП (чаще всего МТ в дозе 15–25 мг/нед) и наличии неблагоприятных прогностических факторов: 1) наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах; 2) высокая активность болезни; 3) эрозивные изменения суставов. Терапию ГИБП обычно начинали с ИНФ, который используется в клинической практике более 12 лет, что позволяет судить как об эффективности, так и о безопасности его длительного применения [6]. В части случаев применялись другие ГИБП, прежде всего РТМ и ТЦЗ. На лечение ответили все пациенты, а ремиссия была достигнута почти в половине случаев.

Двум пациентам ИНФ был заменен на РТМ или ТЦЗ в связи с недостаточной эффективностью. В обоих случаях замена ГИБП позволила добиться существенного улучшения. R. Moots и V. Naisbett-Groet [7] анализировали материалы исследований, в которых изучались результаты замены недостаточно эффективного ингибитора ФНО на другой ГИБП у больных РА. Было показано, что в подобных случаях назначение другого ингибитора ФНО – РТМ или АБЦ – приводит к значительному уменьшению воспалительной активности.

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению АС (ASAS)/EULAR 2011 г. у больных АС лечение ГИБП следует начинать при высокой активности заболевания и недостаточной эффективности НПВП [8]. Дополнительным показанием к их назначению мы считали вторичный амилоидоз, имевшийся у 2 из 8 пациентов. В случае развития этого осложнения особенно важно добиться подавления воспалительной активности, чтобы предупредить прогрессирование почечной патологии. Назначение ингибиторов ФНО привело к ремиссии у 7 из 8 больных.

Эффективность ГИБП при СКВ подтверждается лишь результатами неконтролируемых исследований [9]. Например, M. Ramos-Casals и соавт. [10] ретроспективно проанализировали 188 случаев применения РТМ у взрослых больных СКВ. У 91% из них было отмечено значительное улучшение по крайней мере одного проявления заболевания. Частота ответа на лечение у 103 больных волчаночным нефритом также составила 91%. Однако эффективность РТМ не была подтверждена в двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с внепочечными проявлениями СКВ (EXPLORER) или волчаночным нефритом III/IV класса (LUNAR) [11, 12]. В то же время белимуаб (мАТ к фактору, стимулирующему выживание В-клеток, – BLISS) в двух исследованиях III фазы (BLISS-52 и BLISS-76) по эффективности достоверно превосходил плацебо у 1684 больных СКВ, получавших стандартную терапию [13]. Хотя роль РТМ в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом СКВ остается спорной, учитывая отрицательные результаты рандомизированных клинических исследований, наш небольшой опыт, а также мировая практика подтверждают возможность его назначения у пациентов с различными формами СКВ (включая волчаночный нефрит) при недостаточной эффективности или плохой переносимости стандартной иммуносупрессивной терапии [14].

Значительную долю пациентов, получавших ГИБП в нашем исследовании, составили больные системными васкулитами. При АНЦА-ассоциированных васкулитах и криоглобулинемическом васкулите мы применяли РТМ, а при васкулитах с поражением сосудов крупного калибра – преимущественно ИНФ. Как и в остальных группах, основанием для назначения ГИБП служило сохранение высокой активности заболевания, несмотря на стандартную противовоспалительную терапию. У подавляющего большинства пациентов терапия ГИБП позволила достичь полного или, по крайней мере, частичного ответа.

Эффективность РТМ при АНЦА-ассоциированных васкулитах ранее была установлена в нескольких рандомизированных открытых исследованиях. В исследовании RITUXVAS были включены 44 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом с поражением почек [15], которые получали 4 инфузии РТМ (по 375 мг/м² в неделю) в сочетании с ЦФ (две инфузии в высокой дозе; n=33) или пульс-терапию ЦФ в течение 3–6 мес с последующей заменой его на прием поддерживающей дозы азатиоприна. Все больные принимали ГК. В течение 12 мес ремиссия была достигнута у 76 и 82% пациентов двух групп (p=0,68). Следует отметить высокую частоту значимых НР в обеих группах (42 и 36% соответственно; p=0,68).

В более крупном исследовании RAVE эффективность РТМ изучали у 197 пациентов с дебютом или рецидивом АНЦА-ассоциированного васкулита [16]. У 75% из них был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), у 25% – микроскопический полиангиит. Сравнивали результаты терапии РТМ (4 инфузии по 375 мг/м²) и ЦФ внутрь. Через 6 мес частота ремиссии васкулита и отмены ГК в основной группе была достоверно выше (64%), чем в контрольной (53%; p<0,001). При этом следует отметить, что дизайн исследования

был направлен на то, чтобы продемонстрировать сопоставимость эффективности терапии РТМ и стандартного лечения ЦФ, поэтому для обобщенного вывода о преимуществах РТМ в настоящее время оснований недостаточно, но у пациентов с рецидивирующим течением АНЦА-ассоциированного васкулита он дает более благоприятные результаты, чем ЦФ (частота ремиссии 67 и 42% соответственно; $p=0,01$). Частота НР оказалась ниже при лечении РТМ. На основании результатов этих исследований в 2011 г. были разработаны рекомендации по применению РТМ при АНЦА-ассоциированных васкулитах [17], в соответствии с которыми его следует назначать при рефрактерном или рецидивирующем течении заболевания (*уровень доказательности 1b*). У пациентов с дебютом АНЦА-ассоциированного васкулита индукционная терапия РТМ по эффективности сопоставима с ЦФ (*уровень доказательности 1b*) и может быть назначена, если по каким-либо причинам лечение ЦФ нежелательно.

Эффективность ингибиторов ФНО (в основном ИНФ) у пациентов с васкулитами с поражением сосудов крупного калибра подтверждается описаниями отдельных случаев и небольшими открытыми исследованиями [18]. В клинике Мейо был обобщен опыт применения различных ингибиторов ФНО у 20 пациентов с рефрактерным артериитом Такаясу (ИНФ получали 17 больных, АДА – 2 и ЭТЦ – 1) [19]. Медиана длительности лечения составляла 23 (8,7–38,9) мес. Ремиссия была достигнута у 18 (90%) из 20 больных, в том числе стойкая – у 10 (50%). Тем не менее у 6 из 18 больных, достигших ремиссии, развился рецидив заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО. Лечение было прекращено вследствие рецидива, сохранения активности, отсутствия стероидосберегающего действия (у 11), НР (у 4) или по другим причинам (у 4). Во французском многоцентровом исследовании [20] эффективность и безопасность ИНФ изучали у 15 больных артериитом Такаясу, рефрактерных к ГК, МТ и/или азатиоприну. Через 3, 6 и 12 мес ответ на лечение (включая снижение дозы ГК или их отмену) отмечался у 87, 77 и 73% пациентов соответственно. С. Comarmond и соавт. [21] на основании собственных наблюдений ($n=5$) и данных литературы обобщили опыт применения ингибиторов ФНО (ИНФ и ЭТЦ) у 84 больных артериитом Такаясу. У 30 (37%) пациентов была достигнута ремиссия васкулита, у 45 (53,5%) – улучшение. У 27 (32%) больных пришлось увеличить дозу ингибитора ФНО в связи с сохранением активности васкулита, а у 15 (18%) он был заменен на другой препарат той же группы. У 92% пациентов удалось снизить дозу или отменить ГК. Во время наблюдения (медиана 10 мес) лечение ингибитором ФНО было прекращено вследствие НР у 17 (20%) пациентов. Таким образом, в целом опыт применения ингибиторов ФНО при рефрактерном течении артериита Такаясу можно считать положительным, хотя очевидна необходимость проведения дополнительных рандомизированных контролируемых исследований.

В нашем исследовании была также показана высокая эффективность РТМ при криоглобулинемическом васкулите. У части пациентов после достижения ремиссии HCV-ассоциированного васкулита была проведена противовирусная терапия пегилированным интерфероном α и рибавирином. Эффективность РТМ у больных

криоглобулинемическим васкулитом подтверждается и результатами рандомизированных контролируемых исследований. Например, S. de Vita и соавт. [22] в длительном проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность РТМ (две инфузии по 1 г и второй курс в случае развития рецидива) и стандартной терапии (одна из следующих схем: ГК; азатиоприн или ЦФ; плазмаферез) у 59 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом с язвенно-некротическим поражением кожи, гломерулонефритом или рефрактерной периферической нейропатией. У больных HCV-ассоциированным васкулитом предыдущая противовирусная терапия была неэффективной или отсутствовали показания к ее назначению. Длительность наблюдения составляла 24 мес. Доля пациентов, продолжавших назначенную терапию в течение 12 мес, в группе РТМ была достоверно выше, чем в группе сравнения (64,3 и 3,5% соответственно; $p<0,0001$). Различия по этому показателю были достоверны также через 3, 6 и 24 мес. Индекс активности васкулита (BVAS) снизился только при лечении РТМ. Переносимость препарата была в целом хорошей.

В американском рандомизированном исследовании [23] эффективность РТМ (375 мг/м² в неделю в течение 4 нед) и стандартной иммуносупрессивной терапии сравнивали у 24 пациентов с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, у которых противовирусная терапия не привела к ремиссии заболевания. Через 6 мес ремиссия была достигнута у 10 (83%) из 12 больных группы РТМ и лишь у 1 (8%) пациента контрольной группы ($p<0,001$), в связи с чем исследование было прекращено. Медиана длительности ремиссии в группе РТМ составила 7 мес. РТМ не оказывал нежелательного влияния на вирусную или активность печеночных аминотрансфераз.

Заключение

Наше исследование подтверждает высокую эффективность и приемлемую переносимость различных ГИБП при РА, СКВ и системных васкулитах. В целом состояние улучшилось у подавляющего большинства больных (97%), которые были рефрактерны к стандартной иммуносупрессивной терапии, а ремиссия была достигнута в 58% случаев. На основании полученных данных не следует переоценивать эффективность ГИБП при РЗ, так как длительность наблюдения была относительно небольшой (6 мес), а со временем достигнутый ответ у части больных утрачивается. При лечении ГИБП необходимо учитывать риск развития серьезных НР, частота которых была выше у больных с тяжелыми АНЦА-ассоциированными васкулитами. Тем не менее в целом внедрение ГИБП в клиническую практику значительно расширило возможности эффективного лечения не только РА и АС, но и других тяжелых РЗ, прежде всего системных васкулитов. Необходимо подчеркнуть, что при системных васкулитах и СКВ, как и при РА, ГИБП в настоящее время рекомендовано назначать только при неэффективности или непереносимости стандартной иммуносупрессивной терапии, хотя результаты исследований РТМ у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) свидетельствуют о том, что этот препарат может служить альтернативой стандартным средствам и на первом этапе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. Тер арх 2012;5:68–74.
3. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. Применение ритуксимаба при тяжелых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. Клин нефрол 2010;2:40–5.
4. Соловьев С.К., Котовская М.А., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки. Рус мед журн 2005;13:1731–5.
5. Smolen J., Landewe R., Breedveld F. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964–75.
6. Smolen J., Emery P. Infliximab: 12 years of experience. Arthr Res Ther 2011;13(Suppl 1):2.
7. Moots R., Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2012;Sep 1 [Epub. ahead of print].
8. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70: 896–904.
9. Рогова И.В., Моисеев С.В. Генно-инженерные противовоспалительные препараты в лечении системной красной волчанки. Клин фармакол тер 2010;5:78–83.
10. Ramos-Casals M., Soto M., Cuadrado M., Khamashta M. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. Lupus 2009;18:767–76.
11. Merrill J., Neuwelt C., Wallace D. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthr Rheum 2010;62:222–33.
12. Rovin B., Furie R., Latinis K. et al. LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthr Rheum 2012;64:1215–26.
13. Manzi S., Sanchez-Guerrero J., Merrill J. et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis 2012;71:1833–8.
14. Gregersen J., Jayne D. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. Nat Rev Nephrol 2012;8:505–14.
15. Jones R., Tervaert J., Hauser T. et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363:211–20.
16. Stone J., Merkel P., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363:221–32.
17. Guerry M., Brogan P., Bruce I. et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51:634–43.
18. Kö tter I., Henes J., Wagner A. et al. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2012;30(1 Suppl 70):114–29.
19. Schmidt J., Kermani T., Bacani A. et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. Arthr Care Res (Hoboken) 2012;64:1079–83.
20. Mekinian A., Neel A., Sibilia J. et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. Rheumatology (Oxford) 2012;51:882–6.
21. Comarmond C., Plaisier E., Dahan K. et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. Autoimmun Rev 2012;11:678–84.
22. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthr Rheum 2012;64:843–53.
23. Sneller M., Hu Z., Langford C. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. Arthr Rheum 2012;64:835–42.