

- matory disease. N Engl J Med 1999;340:115–26.
33. Van der Wal A.C., Piek J.J., de Boer O.J. et al. Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. Heart 1998;80:14–8.
34. Van der Wal A.C., Becker A.E., van der Loos C.M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994;89:36–44.
35. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. Am J Med 2004;116:305–11.
36. Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthr Res Ther 2006;8(5):151–6.
37. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;9:1173–7.
38. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. et al. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthr Rheum 2006;55:531–6.
39. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54:3790–8.
40. Johnsen S.P., Larsson H., Tarone R.E. et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2005;165:978–84.
41. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative metaanalysis. Lancet 2004;364:2021–9.
42. McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX) - 2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:272–7.
43. Kumeda Y., Inaba M., Goto H. et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2002;46:1489–97.
44. Maxwell S.R., Moots R.J., Kendall M.J. et al. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? Postgrad Med J 1994;70:863–70.
45. Boers M., Nurmahamed M.T., Doelman C.J.A. et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:842–5.
46. Gurwitz J.H., Bohn R.L., Glynn R.J. et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. Arch Intern Med 1994;154:97–101.
47. Сычев А.В., Мареев В.Ю. Влияние пентоксифиллина на жизнеспособность миокарда у больных ХСН на основании результатов добутаминовой стресс-эхокардиографии. Сердечная недостаточность 2010;2(58):97–102.

О.А. Румянцева¹, А.Г. Бочкова¹, К.Х. Кузикянц¹, А.В. Левшакова², Ш.Ф. Эрдес¹, Е.Л. Насонов¹

¹Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва,

²Научный центр неврологии РАМН, Москва

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Контакты: Оксана Алексеевна Румянцева oxi-69@mail.ru

Цель. Длительность непрерывного применения инфликсимаба (ИФ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) составляет более 8 лет. Эффективность ИФ у большинства больных сохраняется на протяжении длительной регулярной терапии. Целью нашего наблюдения была оценка эффективности и безопасности длительной терапии ИФ у больных АС, особенно у больных с перерывами в лечении ≥ 16 нед, анализ влияния препарата на различные клинические проявления АС.

Материал и методы. В наблюдение включено 62 больных с достоверным диагнозом АС (Нью-Йоркские критерии 1984 г.), у которых проводилось длительное (≥ 1 года) регулярное лечение ИФ в кабинете антицитокиновой терапии НИИР РАМН. Доза ИФ составляла 5 мг/кг. У всех пациентов исходно и перед каждой инфузией оценивались следующие показатели: индексы BASDAI, BASFI, глобальная оценка активности АС, число воспаленных суставов, энтезисов, СОЭ. Улучшение определялось по критериям ASAS. Эффективность определялась по максимальному улучшению по критериям ASAS, которое наблюдалось не менее чем на 75% визитов. Учитывались следующие клинические проявления АС: спондилит, периферический артрит, коксит, дактилит, энтезит пяток, увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника. Отдельно из основной группы была выделена подгруппа из 17 больных, у которых имелось вынужденное увеличение интервалов между инфузиями ИФ от 16 нед до 3 лет.

Результаты. Средний возраст всех пациентов составил 32,7 года, средняя длительность АС — 13,4 года, средняя длительность лечения — 2,5 года. Более 3 лет терапия проводилась у 13 больных, более 5 лет — у 22 больных. В зависимости от ответа на терапию все пациенты были разделены на 3 группы: 1) с улучшением ASAS 40; 2) с частичной ремиссией; 3) с вторичной неэффективностью. Частичная ремиссия наблюдалась у 35 (57%) больных, улучшение ASAS 40 — у 15 (24%), вторичная неэффективность развилась у 12 (19%) больных. В группе пациентов, достигших частичной ремиссии, достоверно реже наблюдался периферический артрит по сравнению с пациентами, достигшими 40% улучшения, и с пациентами, у которых развилась вторичная неэффективность ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Причинами временного перерыва в терапии ИФ были: отсутствие препарата ($n=11$), выраж пробы Манту ($n=2$), беременность ($n=2$), нежелательные явления ($n=2$). Средняя длительность перерыва терапии составила 20,7 (16–144) нед. После возобновления терапии у всех больных сохранялась стабильная эффективность ИФ. При проведении первой инфузии после перерыва всем пациентам назначалась премедикация блокатором H1-гистаминовых рецепторов — цитеризином — в дозе 10 мг/сут, у 10 пациентов дополнительно проводилась премедикация глюкокортикоидами (ГК). Инфузионные реакции наблюдались у 4 (24%) больных во время проведения второй (после перерыва) инфузии без проведения премедикации ГК. ИФ был отменен из-за инфузионных реакций у 2 (12%) из этих больных.

Выводы. У большинства больных АС на фоне длительной терапии ИФ удалось достичь стойкой частичной ремиссии. У больных с периферическим артритом чаще наступала вторичная неэффективность ИФ. При вынужденном перерыве в лечении эффективность ИФ после возобновления терапии не снижалась, а переносимость несколько ухудшалась — инфузионные реакции на-

блюдались у 24% больных, отмена ИФ из-за инфузионных реакций потребовалась у 12% больных. При возобновлении терапии после перерыва >16 нед целесообразно назначение цетеризина в течение 5 дней и/или проведение премедикации ГК (преднизолон в дозе 50 мг или дексавен в дозе 8 мг).

Ключевые слова: инфликсимаб, анкилозирующий спондилит, сакроилиит, энтезит, ремиссия

EXPERIENCE WITH LONG-TERM INFlixIMAB THERAPY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

O.A. Rummyantseva¹, A.G. Bochkova¹, K.Kh. Kuzikants¹, A.V. Levshakova², Sh.F. Erdes¹, E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,

²Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Oksana Alekseyevna Rummyantseva oxi-69@mail.ru

The duration of continuous use of infliximab is more than 8 years in patients with ankylosing spondylitis (AS). The efficiency of the drug persists in most patients during its long-term regular therapy.

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of long-term infliximab therapy in patients with AS, particularly in those with a treatment interruption of ≥16 weeks, and to analyze the effect of the drug on various clinical manifestations of AS.

Subjects and methods. The follow-up included 62 patients with a valid diagnosis of AS (New York criteria 1984) who received long-term (≥1 year) regular infliximab therapy in the Anticytokine Therapy Room, Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. The dose of infliximab was 5 mg/kg. The following parameters: BASDAI and BASFI indices, global AS activity, the number of inflamed joints, enthesitis, and erythrocyte sedimentation rate were estimated in all the patients before therapy and each infusion.

Improvement was determined by the ASAS criteria. Effectiveness was ascertained based on the maximum ASAS improvement that was observed per at least 75% of visits. Account was taken of the following clinical manifestations of AS: spondylitis, peripheral arthritis, coxitis, dactylitis, heel enthesitis, psoriasis, and inflammatory bowel diseases. A subgroup of 17 patients who had a forced increase in infliximab infusion intervals from 16 weeks to 3 years was separately identified in the study group.

Results. The mean age of all the patients was 32.7 years; the mean duration of AS was 13.4 years; the mean therapy duration was 2.5 years. The therapy was performed for more than 3 and more than 5 years in 13 and 22 patients, respectively. According to therapy response, all the patients were divided into 3 groups: 1) those with ASAS improvement; 2) those with partial remission; 3) those with secondary inefficiency. Partial remission was observed in 35 (57%) patients; ASAS 40 improvement was seen in 15 (24%); secondary inefficiency developed in 12 (19%) patients. Peripheral arthritis was significantly less common in the group of patients who had achieved partial remission versus those who had achieved 40% improvement and those who had developed secondary inefficiency ($p < 0.05$, Fisher's exact test).

The reasons for a time break in therapy with infliximab were the absence of the drug ($n = 11$), Mantoux test conversion ($n = 2$), pregnancy ($n = 2$), adverse events ($n = 2$). The mean therapy break was 20.7 (range 16–144) weeks. After therapy resumption, persistent efficacy of infliximab remained in all the patients. During the first infusion after interruption, all the patients were given premedication with the H1-histamine receptor blocker cetirizine in a dose of 10 mg/day and 10 patients received additionally glucocorticoid (GC) premedication.

Infusion reactions were observed in 4 (24%) patients during the second (after interruption) infusion without GC premedication. Infliximab was discontinued because of infusion reactions in 2 (12%) of these patients.

Conclusion. The majority of patients with AS could achieve persistent partial remission during long-term infliximab therapy. Secondary infliximab inefficacy occurred more commonly in patients with peripheral arthritis. When the treatment was forcibly interrupted, the efficacy of infliximab after therapy resumption was not decreased and its tolerability became slightly worse — infusion reactions were seen in 24% of the patients; 12% required infliximab to be discontinued because of infusion reactions. When therapy is resumed after its > 16-week interruption, it is expedient to use cetirizine for 5 days and/or premedication with GC (prednisolone in a dose of 50 mg or dexaven in a dose of 8 mg).

Key words: infliximab, ankylosing spondylitis, sacroiliitis, enthesitis, remission

Лечение анкилозирующего спондилита (АС) в ряде случаев остается сложной проблемой. Большинство лекарственных средств, которые называются «базисными противовоспалительными препаратами» (БПВП) и применяются при ревматоидном артрите (РА), у больных АС неэффективны. Появление ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) значительно улучшило прогноз и качество жизни больных со спондилоартритами. Эффективность этой группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных АС значительно выше по сравнению с больными РА: показатели качества жизни (SF-36, HRQOL и др.), связанные со здоровьем и особенно эмоциональным статусом, через 3 и 6 мес терапии улучшались достоверно чаще у больных спондилоартритами [1]. Наибольший опыт накоплен в отношении ИФ, который зарегистрирован в России первым среди ингибиторов ФНО α . Одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью ИФ у больных АС, начавшееся в 2000 г. в Германии, продолжается более 9 лет [2]. Через 8 лет терапия ИФ продолжается у 37 (54%) из 69 больных, исходно включенных в исследование.

К этому сроку отмечается стабильное сохранение эффекта у большинства больных: более чем у 3/4 всех пациентов (77%) достигнуты значения индекса BASDAI < 40, у большинства больных сохраняется состояние ремиссии или минимальные проявления болезни, а также улучшение индексов BASMI и BASFI. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата [3]. Снижение активности болезни при продолжении лечения устойчиво на протяжении всего срока терапии. При отмене ИФ через 3 года обострение возникало в среднем через 17,5 нед. Возобновление терапии ИФ у подавляющего большинства пациентов позволило купировать обострение [4]. Более высокая эффективность ИФ отмечена при лечении пациентов с аксиальной формой АС [5]. Имеются разноречивые данные об опыте внутрисуставного введения ИФ при стойком, торпидном к стандартной терапии артрите коленного сустава [6, 7].

В России инфликсимаб был зарегистрирован для лечения АС в 2005 г. Тогда же в НИИР РАМН проведено первое клиническое испытание эффективности и безопасно-

сти ИФ у 30 пациентов с АС в течение 1 года [8]. В дальнейшем большая часть пациентов продолжили лечение ИФ в условиях реальной клинической практики, получая препарат в рамках федерального лекарственного обеспечения. Другая часть пациентов начала терапию за период 2006—2009 гг. Все пациенты в течение всего периода лечения постоянно наблюдались в НИИР РАМН. Цель данного наблюдения — оценить эффективность и безопасность длительной терапии ИФ у больных АС, уделив особое внимание анализу влияния препарата на различные клинические проявления АС, эффективности ИФ при снижении дозы или увеличении интервалов между инфузиями, а также уточнению эффективности и переносимости ИФ у больных с перерывами в лечении ≥ 16 нед.

Материал и методы

В наблюдение включены 62 пациента с достоверным диагнозом АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 г. [9]), у которых проводилось длительное (≥ 1 года) регулярное лечение ИФ в кабинете антицитокиновой терапии НИИР РАМН, начатое в период 2005—2009 гг. Подведение итогов терапии проведено в мае 2010 г. Пациенты, длительность терапии у которых к этому времени составила менее года, в данное наблюдение не включены. Результаты применения ИФ оценивались регулярно перед проведением очередной инфузии.

Терапия ИФ назначалась пациентам, у которых несмотря на проведение стандартной терапии на протяжении не менее 3 последних месяцев сохранялась активная фаза болезни (величина BASDAI 4) и имелась выраженная ночная боль в позвоночнике (4 по числовой ранговой шкале — ЧРШ). Под стандартной терапией понималось ежедневное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в полной суточной дозе (при отсутствии непереносимости этих препаратов), а у пациентов с периферическим артритом — также применение сульфасалазина в суточной дозе 2 г в течение ≥ 4 мес и локальных инъекций глюкокортикоидов (ГК). Всем пациентам проводилось всестороннее обследование, включавшее рентгенологическое исследование органов грудной клетки и оценку пробы Манту с 2 ТЕ исходно и через каждые 6 мес терапии. В качестве фоновой терапии допускалось применение НПВП, введение ГК внутрисуставно.

Отдельно из основной группы была выделена подгруппа из 17 больных, у которых имелось вынужденное увеличение интервалов между инфузиями ИФ от 16 нед до 3 лет.

У всех больных перед каждой инфузией ИФ оценивались следующие показатели: индексы BASDAI, BASFI, глобальная оценка активности АС, число воспаленных суставов, энтезисов, СОЭ. Улучшение определялось по критериям ASAS [10]. Эффективность определялась по максимальному улучшению по критериям ASAS, которое наблюдалось не менее чем на 75% визитов.

Улучшение по критериям ASAS на 40% устанавливалось в случае положительной динамики не менее чем на 40% и не менее чем на 1 балл по 10-балльной ЧРШ как минимум 3 из следующих 4 показателей:

- общая оценка пациентом активности болезни,
- боль в позвоночнике,

- функциональное состояние пациентов (индекс BASFI),

- воспаление (средняя величина длительности и выраженности утренней скованности, определявшаяся в ходе оценки BASDAI), при условии отсутствия отрицательной динамики четвертого показателя (не менее чем на 20% и на 1 балл по ЧРШ).

Частичная ремиссия по критериям ASAS устанавливалась при значении < 2 (по ЧРШ) всех 4 показателей. Вторичная неэффективность устанавливалась в случае отсутствия эффекта по критериям ASAS (ASAS $< 20\%$) после периода эффективной терапии не менее 1 года.

Отдельно учитывались следующие клинические проявления АС: спондилит, периферический артрит (учитывались периферические суставы с признаками синовита; не учитывались плечевые, ключично-акромиальные и грудино-ключичные суставы, так как в этих суставах чаще наблюдаются боли, связанные с энтезопатиями), отдельно учитывались коксит, дактилит, энтезит пяток, увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Для оценки спондилита использовались показатели боли в позвоночнике по ЧРШ (отдельно оценивались ночная и дневная боль), измерения позвоночных индексов, отражающих подвижность во всех отделах позвоночника, и у 10 больных — данные МРТ позвоночника. Коксит оценивался по данным рентгенографии таза, УЗИ тазобедренных суставов и боли по ЧРШ. Больные с увеитом регулярно осматривались окулистом исходно и на фоне терапии. Диагноз «псориаз» был установлен дерматологом, а ВЗК — гастроэнтерологом (по данным колоноскопии и гистологического исследования слизистой оболочки кишечника).

Безопасность оценивалась путем учета нежелательных явлений (особое внимание обращалось на инфекции), регулярного контроля гематологических и биохимических показателей. Отдельно оценивалась частота инфузионных реакций. Инфузионные реакции — это любые побочные реакции, возникающие во время инфузии или в течение 1—2 ч после нее. В зависимости от выраженности инфузионные реакции были разделены на 2 группы: умеренно выраженные и значительно выраженные. К первой группе относились: гипертония, зуд, внезапное покраснение лица, тошнота, рвота, тахи- или брадикардия, озноб, жар. Ко второй группе отнесены: сыпь (крапивница), першение в горле, кашель, отек Квинке, одышка, гипотензия [11].

У 10 больных сделана МРТ позвоночника исходно и через год терапии. МРТ проводилась в отделении лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН на аппарате Magnetom Symphony фирмы Siemens (Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Использовались импульсные последовательности (изображения): 1) T1-взвешенные (T1; T1—TSE; TR — 646,0 мс, TE — 10,0 мс, матрица 512×512 пикселей, 12 срезов толщиной 4 мм); 2) T2-взвешенные с подавлением сигнала от жировой ткани (T2-FS; TR — 5180,0 мс, TE — 118,0 мс, матрица 512×512 пикселей, 12 срезов толщиной 4 мм)¹.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов (точный двусторонний критерий Фишера). Значения $p < 0,05$ считались достоверными.

¹TSE (turbo spin echo) — «турбо»-спин-эхо; TR (time repetition) — время повторения; TE (time echo) — время эхо; FS (fat saturation) — «насыщение» жира.

Результаты

Общая исходная характеристика наблюдавшихся пациентов приведена в табл. 1. Средний возраст всех пациентов ($n=62$) составил 32,7 года, средняя длительность АС — 13,4 года, средняя длительность лечения — 2,5 года. Более 3 лет терапия проводилась у 13 больных, более 5 лет — у 22 больных.

В зависимости от ответа на терапию все пациенты были разделены на 3 группы:

- 1) с улучшением $\leq 40\%$ по ASAS,
- 2) с частичной ремиссией,
- 3) с вторичной неэффективностью.

К году терапии ИФ частичная ремиссия была достигнута и сохранялась в течение всего последующего периода терапии у 35 (57%) больных, улучшение по ASAS 40 — у 15 (24%), вторичная неэффективность развилась у 12 (19%) больных (рис. 1).

ИФ был наиболее эффективен при таких клинических проявлениях, как спондилит, коксит, энтезит пяток, увеит, в несколько меньшей степени — при дактилите. В группе пациентов, достигших частичной ремиссии, достоверно реже наблюдался периферический артрит по сравнению с пациентами, достигшими 40% улучшения, и пациентами, у которых развилась вторичная неэффективность ($p<0,05$, точный критерий Фишера; табл. 2). Таким образом, периферический артрит являлся клиническим проявлением, наиболее торпидным к терапии ИФ у больных АС.

У 3 пациентов со стойким рецидивирующим артритом коленных суставов проводилось внутрисуставное введение ИФ (в дозе 100 мг на 1 введение) между внутривенными инфузиями препарата, при этом у 2 больных произведено 2 инъекции в оба коленных сустава, а у 1 — однократно в один сустав. Был получен быстрый и выраженный эффект, но улучшить течение синовита в целом не удалось, в последующем одному из этих пациентов была проведена артроскопическая синовэктомия.

Снижение дозы ИФ до уровня <5 мг/кг (до 3 мг/кг) на инфузию имело место у 7 больных. У 5 больных, достигших стойкой частичной ремиссии (т. е. на 100% визитов), однократное и двукратное снижение дозы препарата не приводило к снижению эффекта. У 2 больных, не достигших частичной ремиссии, однократное снижение дозы ИФ не приводило к снижению эффекта, но сразу сокращалась длительность эффекта ИФ, т. е. пациенты не выдерживали 6—8-недельный интервал между инфузиями. Повторное снижение дозы препарата почти всегда приводило к уменьшению его эффективности.

У 10 пациентов была сделана исходно и через год терапии МРТ всех отделов позвоночника в режимах T1 и T2-FS. У 9 из 10 пациентов к году терапии отмечалась частичная ремиссия, у одного из этих пациентов — улучшение по ASAS 40. Динамика воспалительных изменений рассчиты-

Таблица 1

Общая исходная характеристика больных АС ($n=62$)

Показатель	Значение
Пол, м/ж	44/18
Возраст, годы*	32,7 [25—35](20—69)
Длительность АС, годы*	13,4 [5—18,5] (4—40)
Длительность терапии инфликсимабом, годы*	3 [1—4,5] (1—5,5)
HLA-B27 +/-, n	60/2
Спондилит, n	60 (97%)
Артрит периферических суставов, n	34 (55%)
Коксит, n	34 (55%)
Энтезит пяток, n	4 (6,5%)
Дактилит, n	4 (6,5%)
Псориаз, n	3 (5%)
Увеит, n	7 (11,3%)
ВЗК, n	4 (6,5%)
BASDAI (0—10)*	5,7 [4,6—7,4] (2,3—9,7)
BASFI (0—10)*	4,9 [4,2—6,9] (2,6—9,8)
Число больных, принимавших преднизолон ≤ 5 мг/сут	2 (3%)

Примечание. * — приведены медианы, 25% и 75% квартили (в квадратных скобках) и крайние значения (в круглых скобках); n — число пациентов.

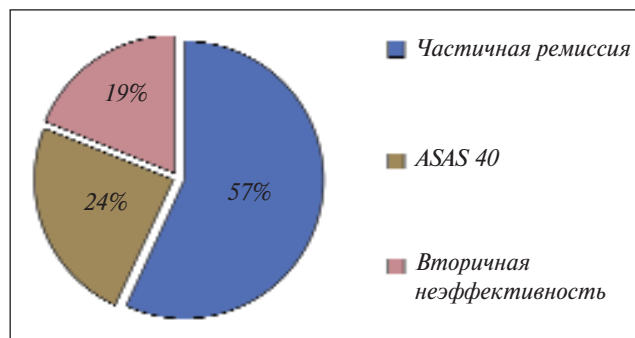


Рис. 1. Оценка эффекта длительной терапии инфликсимабом по критериям ASAS

валась по числу выявленных зон отека в телах позвонков или других структурах позвоночника (остистых отростках, связках, реберно-позвоночных и реберно-поперечных суставах, дужках). Среднее число воспалительных изменений до лечения составило 17,7 зоны воспаления, после лечения — 0,9. На рис. 2 и 3 приведены иллюстрации МРТ 2 больных до и после терапии ИФ.

У ряда больных ($n=5$) со стойкой частичной ремиссией делалась попытка увеличить интервалы между инфузиями до 10—12 нед, не снижая дозу препарата. Однако после дву- и трехкратного удлинения интервалов состояние этих больных постепенно ухудшалось, в связи с чем интервал между инфузиями вновь был уменьшен до 8 нед.

У 5 больных имелись эндопротезы коленных и/или тазобедренных суставов, причем у 3 из них эндопротезирование проводилось на фоне регулярной терапии ИФ, интервалы между инфузиями из-за проведения операции не увеличивались. Двум пациентам со стойким периферическим артритом на фоне регулярных инфузий ИФ проводилась артроскопическая синовэктомия коленного сустава, так как эффект ИФ в отношении синовита уже после 3 инфузий был недостаточный. После синовэктомии у одного пациента артрит коленного сустава не рецидивировал, у другого эффект после синовэктомии сохранялся только 4 мес. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Несмотря на то что все пациенты были предупреждены о необходимости контрацепции во время лечения ИФ, у 2 женщин и у 3 мужчин родились здоровые дети. У женщин беременность наступила через 2 мес после последней инфузии ИФ. Терапия была прервана только на период беременности и лактации. У мужчин лечение ИФ не прерывалось.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 28 (45%) больных, у 23 из них НЯ были легкими, а у 5 — умеренно выраженными. Чаще всего (82%) выявлялись инфекции верхних дыхательных путей, у единичных больных — рецидивы *Herpes labialis*, развитие экземы ладоней и подошв. У одного пациента на 3-м году терапии развилась неспецифическая сегментарная пневмония нижней доли правого легкого, проводилось обследование и лечение антибиотиками в стационаре, исключался туберкулез (проводились проба Манту и КТ органов грудной клетки). После купирования пневмонии терапия ИФ была продолжена.

Отдельно проанализирована подгруппа пациентов (n=17), в которой инфузии ИФ прерывались более чем на 16 нед. Средняя длительность лечения АС в этой группе составила 1,9 (1—5) года. Причинами временного прерыва в терапии ИФ были: отсутствие препарата (n=11), выраж пробы Манту (n=2), беременность (n=2), НЯ (n=2). Средняя длительность перерыва терапии составила 20,7 (16—144) нед. После возобновления терапии у всех больных сохранялась стабильная эффективность ИФ. При проведении первой инфузии после перерыва всем пациентам назначалась премедикация блокатором H1-гистаминовых рецепторов — цитеризином 10 мг/сут за 2 дня до и в течение 3 дней после инфузии. У 10 пациентов во время первой инфузии проводилась премедикация ГК (преднизолон 50 мг или дексаметазон 4—8 мг). 7 пациентам инфузии возобновлены без премедикации ГК, перерыв между инфузиями в этой группе больных был несколько короче и составлял от 16 нед до 1 года. Во время проведения второй после перерыва инфузии, при которой осуществлялась премедикация только антигистаминными препаратами, у 4 (24%) больных наблюдались выраженные инфузионные реакции (первую после перерыва инфузию все

Таблица 2

Зависимость ответа на терапию инфликсимабом по критериям ASAS от исходных клинических проявлений АС

Клиническое проявление	Частичная ремиссия, n=35 (57%)	ASAS 40, n=15 (24%)	Вторичная неэффективность, n=12 (19%)
Спондилит, n	35 (100%)	15 (100%)	10 (83%)
Коксит, n	22 (63%)*	4 (27%)*	8 (67%)
Периферический артрит, n	10 (31%)*	14 (93%)*	10 (83%)*
Энтезит пяток, n	4 (12%)*	0*	0*
Увеит, n	6 (17%)	1 (7%)	0
Дактилит, n	0*	4 (27%)*	0
Псориаз, n	1 (3%)	2 (13%)	0
ВЗК, n	2 (6%)	0	2 (17%)

Примечание. n — число больных; *p<0,05 (двусторонний точный критерий Фишера: сравнивались группы пациентов с частичной ремиссией и с улучшением по ASAS 40; с частичной ремиссией и вторичной неэффективностью).

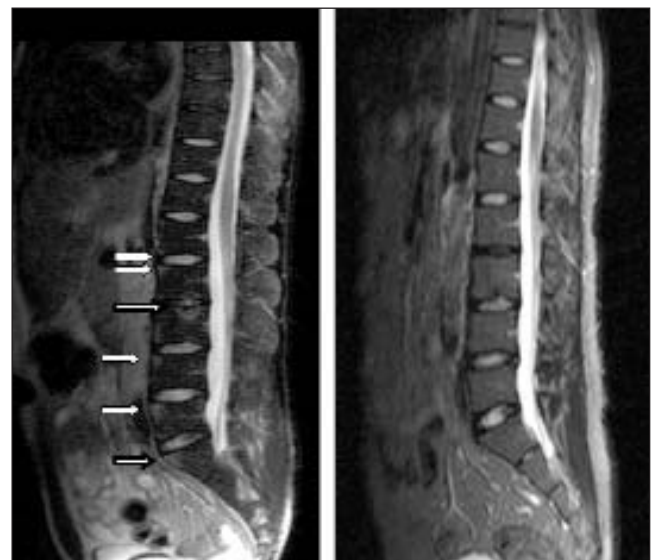


Рис. 2. МРТ пояснично-грудного отдела позвоночника до и после 6 инфузий инфликсимаба. Передний спондилит L_1 — S_1 , спондилодисцит L_1 — L_3 (указано стрелками)



Рис. 3. T2-FS-взвешенная МРТ Th_{12} в аксиальной проекции до и после 5 инфузий инфликсимаба. Зоны отека костной ткани правого реберно-поперечного сустава, эрозии и субхондральный отек обоих реберно-позвоночных суставов (указано стрелками)

эти 4 больных перенесли хорошо на фоне премедикации ГК). У 3 из этих пациентов перерыв в лечении был >1 года, у одного — 16 нед. В дальнейшем все эти 4 пациента продолжали регулярное лечение ИФ с премедикацией ГК. Однако, несмотря на это, у 2 (12%) пациентов инфузионные реакции повторялись, что потребовало отмены ИФ после 5-й и 10-й инфузий (после перерыва). Оставшиеся пациенты продолжают терапию ИФ с премедикацией ГК перед каждой инфузией. Таким образом, частота инфузионных реакций у больных после перерыва в терапии ИФ >16 нед (у 4 из 17 больных) была достоверно выше, чем у пациентов с непрерывной терапией (у 2 из 43 больных), — у 24 и 5% соответственно ($p=0,04$, двусторонний критерий Фишера). Наиболее часто инфузионные реакции наблюдались у больных с перерывом >1 года (75%).

Обсуждение

Результаты нашего наблюдения показывают, что ИФ высокоэффективен у преобладающего большинства больных с активным АС. У большинства наблюдавшихся нами пациентов высокий лечебный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: у 57% больных была достигнута и сохранялась частичная ремиссия, у 24% пациентов — 40% улучшение по критериям ASAS, т. е. у 81% пациентов в течение длительной терапии сохранялся стойкий положительный эффект ИФ. Сходные данные о высокой эффективности ИФ у пациентов с АС после 1 года терапии приводятся в исследованиях J. Braun и соавт. [12] и M. Vreban и соавт. [13]. В исследовании F. van der Bosch и соавт. показано, что через 5 лет эффективность ИФ сохранялась также у 82% пациентов со спондилоартропатиями (в том числе с АС), что полностью совпадает с нашим наблюдением [14].

В большинстве опубликованных исследований ИФ при АС использовался в дозе 5 мг/кг. Сравнительного изучения различных доз ИФ при АС не проводилось, но в исследовании S. Keeling и соавт. было показано, что результаты применения препарата в дозе 3 мг/кг у 21 больного АС сопоставимы с результатами, полученными в исследованиях с использованием дозы 5 мг/кг [15]. У наших пациентов использовалась доза ИФ 5 мг/кг на одну инфузию. При снижении дозы ИФ <5 мг/кг на инфузию у 7 больных наблюдалось постепенное укорочение длительности эффекта терапии, особенно у больных, не достигших к этому времени стойкой частичной ремиссии. Повторное снижение дозы препарата в этой группе больных почти всегда приводило к снижению эффективности. К подобному эффекту приводило и удлинение интервалов между инфузиями без снижения дозы препарата, вводимого во время инфузии.

Всех пациентов мы разделили на 3 группы в зависимости от ответа на терапию и проанализировали частоту различных клинических проявлений в разных группах. Среди пациентов, не достигших частичной ремиссии, и пациентов, у которых развилась вторичная неэффективность, достоверно чаще наблюдались больные, имевшие исходно стойкий периферический артрит. Подобный эффект ИФ в отношении периферического артрита отмечался и в исследовании J. Braun и соавт., в котором при анализе 2-летних результатов лечения наблюдалось увеличение числа пациентов с артритом [16].

F. van der Bosch и соавт. в плацебоконтролируемом 12-недельном исследовании у пациентов с различными спондилоартропатиями (включая АС) отметили хотя и

значительное, но также недостоверное уменьшение числа воспаленных суставов даже после 3 инфузий ИФ (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) [17]. О большей эффективности ИФ у больных с аксиальным вариантом АС сообщалось также в работе M. Luzzio и соавт. [5]. Исследователи выявили также достоверное повышение титров аутоантител на ИФ у больных с периферической формой АС, что, по их мнению, является одной из основных причин потери эффекта препарата при длительной терапии [18]. В нашем наблюдении у 12 (19%) пациентов, преимущественно к началу 2-го года терапии, была отмечена сначала нестабильность эффекта, а затем и неэффективность препарата. Показано также, что помимо снижения клинического эффекта у таких больных повышается риск инфузионных реакций. Мы наблюдали инфузионные реакции одновременно с развитием вторичной неэффективности только у 1 больного к концу 3-го года терапии.

Интересно, что в течение 2-го года и последующих лет терапии частота НЯ была значительно ниже по сравнению с 1-м годом терапии. Мы не наблюдали после года терапии НЯ в виде серьезных инфекций и гепатотоксичности, связанных с применением ИФ. Инфекции верхних дыхательных путей, которые мы наблюдали у 22 больных, были обычными вирусными инфекциями, связанными с сезонной эпидемией ОРВИ. Наиболее серьезными осложнениями после года терапии в нашем исследовании было развитие инфузионных реакций у больных после длительного перерыва в терапии ИФ. Ориентируясь на исследование J. Braun и соавт., в котором терапия прерывалась через 3 года и назначалась повторно без премедикации (хотя перерыв был от 7 до 45 нед, в среднем 17,5 нед), мы не назначали премедикацию ГК всем больным после перерыва [4]. Обязательным было только назначение антигистаминных препаратов перед первой инфузией. Примечательно, что инфузионные реакции отмечались у 4 больных на повторной инфузии после перерыва, у которых на первой инфузии применялись ГК и она прошла успешно. У 2 из них инфузионные реакции повторялись, несмотря на постоянное введение ГК перед инфузией, вследствие чего лечение ИФ после 10-й и 5-й инфузий было отменено. В цитируемом выше исследовании J. Braun и соавт. после перерыва инфузионных реакций не наблюдалось, кроме пациентов, у которых они случались до перерыва [2]. Известно, что при лечении болезни Крона число инфузионных реакций после перерывов в терапии значительно увеличивалось [19]. В то же время необходимо заметить, что у 13 (76%) наших больных терапия была успешно возобновлена после более чем 16-недельного перерыва, при этом она была эффективна и хорошо переносилась. При изучении факторов, предрасполагающих к развитию инфузионных реакций у больных РА и спондилоартритами, было показано, что при спондилоартритах они не установлены, в то время как при РА такими факторами являлись наличие антинуклеарных антител и лечение ИФ без метотрексата [20].

Проведение эндопротезирования у 3 наших пациентов прошло успешно на фоне длительной терапии ИФ. При этом мы практически не увеличивали интервалы между введениями препарата, что совпадает с результатами, полученными при хирургическом лечении артритов при различных ревматических заболеваниях на фоне терапии ИФ [21].

Таким образом, результаты нашего наблюдения свидетельствуют о стойкой эффективности ИФ при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС. Частота нежелательных реакций после первого года терапии значительно снижается, что соответствует существующим данным о переносимости ИФ при длительной терапии. У большинства больных на фоне длительной терапии ИФ удается достичь стойкой частичной ремиссии. У больных с периферическим артритом чаще наступала

вторичная неэффективность ИФ. При вынужденном прерыве в лечении эффективность препарата после возобновления терапии не снижалась, а переносимость несколько ухудшалась — инфузионные реакции наблюдались у 24% больных, отмена ИФ из-за инфузионных реакций потребовалась у 12% больных. При возобновлении терапии после перерыва >16 нед целесообразно назначение цитеризина в течение 5 дней и/или проведение премедикации ГК (преднизолон в дозе 50 мг или дексавен в дозе 8 мг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Heiberg M.S., Nordvag B.-Y., Mikkelsen K. et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis. *Arthr Rheum* 2005;52(8):2506—12.
2. Braun J., Brandt J., Listing I. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187—93.
3. Baraliakos X., Listing J., Fritz C. et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-TNF- α therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 8 years. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):634.
4. Baraliakos X., Brandt J., Listing 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.
5. Luzzio M., Peluso G., Zoli A. et al. Analysis of response to infliximab in ankylosing spondylitis according to the axial and/or peripheral involvement: autoantibodies and drop outs are more frequent in the peripheral in the peripheral subset. *Ann Rheum Dis* 2007;66:427—8.
6. Schatteman L., Gyselbrecht L., De Clercq L., Mielants H. Treatment of refractory inflammatory monoarthritis in ankylosing spondylitis by intraarticular of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:85—9.
7. Conti F., Priori R., Clumienti M.S. et al. Successful treatment with intraarticular infliximab for resistant knee monoarthritis in patient with spondyloarthropathy: a role for scintigraphy with ^{99m}T . *Arthr Rheum* 2005;52:1224—6.
8. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол* 2006;4:11—20.
9. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthr Rheum* 1984;27:361—8.
10. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442—52.
11. Lequerre T., Vittecoq O., Klemmer N. et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33(7):1307—14.
12. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2003;48:2224—33.
13. Breban M., Ravaud P., Claudepierre P. et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthr Rheum* 2008;58:88—97.
14. Van den Bosch F., Devinck M., Kruithof E. et al. 5-year safety and efficacy follow-up in 107 spondyloarthropathy patients with continued long-term infliximab treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 3):1079.
15. Keeling S., Oswald A., Russell A.S., Maksymowych W.P. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol* 2006;33(3):558—61.
16. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229—34.
17. Van der Bosch F., Kruithof E., Baeten D. et al. Randomized double-blind comparison of himeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (Infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthr Rheum* 2002;46:755—65.
18. De Vries M., Wolbink G., Stapel S. et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252—4.
19. REMICADE (infliximab) current (Sep 2009) prescribing information. <http://www.fda.gov> (Retreatment after Drug-free interval, 1—10).
20. Kapetanovic M.C., Larsson L., Truedsson L. et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthr Res Ther* 2006;8(4):131.
21. Talwalkar S.C., Grennan D.M., Gray J. et al. Tumor necrosis factor antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2005;64:650—1.