

Інфліксимаб та запальні захворювання кишечнику

Запальні захворювання кишечнику (ЗЗК) – хвороба Крона (ХК), виразковий коліт (ВК) – це хронічні, часто рецидивуючі хвороби, які уражають різні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ). При ХК у патологічний процес може залучатися будь-який відділ ШКТ (від ротової порожнини до анального отвору), при цьому вогнища запалення можуть чергуватися зі здоровими ділянками слизової оболонки. У разі ВК уражається товста кишка, а слизова оболонка пошкоджується по всій її довжині.

Для лікування пацієнтів із ЗЗК застосовують засоби, які впливають на медіатори запалення: аміносаліцилати, кортикостероїди, імуномодулятори та біологічні препарати, що включають інгібітори фактора некрозу пухлини (TNF).

Інфліксимаб – це гібридне моноклональне антитіло IgG1, яке вперше застосували як біологічну терапію при ЗЗК середнього та важкого ступеня ще 20 років тому. Дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), великих когортних досліджень і метааналізів свідчать, що інфліксимаб – ефективний засіб для лікування пацієнтів із ЗЗК (табл. 1). Проте за даними деяких дослідників, близько 30% хворих не відповідають на індукційну терапію інфліксимабом, 50% пацієнтів відмовляються від лікування цим препаратом через низку побічних ефектів. Такі випадки можна пояснити застосуванням інфліксимабу в неадекватних дозах, зниженням його концентрації в крові через підвищення кліренсу та/або імуногенності та появою антитіл до цього препарату. Багато досліджень демонструють зв'язок між концентрацією інфліксимабу та терапевтичним ефектом у пацієнтів із ЗЗК, особливо в період підтримувальної терапії.

Інфліксимаб і ХК Дані РДК

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ACCENT I вивчали ефективність застосування інфліксимабу у пацієнтів з ХК середнього та важкого ступеня з індексом активності ХК щонайменше 220. Стартова доза інфліксимабу становила 5 мг/кг маси тіла. Через 2 тижні учасників

дослідження розподілили на групи: 1-ша група – для прийому плацебо, 2-га група – інфліксимабу 5 мг/кг, 3-я група – інфліксимабу 10 мг/кг. Засоби приймали на 2-му та 6-му тижнях, а далі – через кожні 8 тижнів до 46-го тижня. На 2-му тижні дослідження відповідь на одне введення інфліксимабу отримано у 58% пацієнтів. На 30-му тижні ремісія була досягнута у 21% пацієнтів 1-ї групи, 39% – 2-ї групи та 45% – 3-ї групи. Слід зазначити, що у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп час до втрати відповіді на лікування склав більше 54 тижнів, що значно більше, ніж у 1-й групі (19 тижнів). Частота побічних ефектів була приблизно однаковою у всіх групах.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ACCENT II включало пацієнтів з одним або більше епізодів дренажу черевної порожнини або періанальними фістулами тривалістю не менше 3 міс. Хворим було призначено інфліксимаб в дозі 5 мг/кг на 1, 2 та 6-му тижнях. Надалі пацієнтів розподілили на групи для застосування плацебо та інфліксимабу (5 мг/кг). Час до втрати відповіді на лікування склав 40 тижнів у групі інфліксимабу та 14 тижнів у групі плацебо. На 54-му тижні дослідження у 36% пацієнтів групи інфліксимабу спостерігалася загоєння фістул проти 19% у групі плацебо (B.E. Sands et al., 2004).

Великі когортні дослідження

Порівняно з РКД, когортні дослідження краще відображають ситуацію у клінічній практиці, а також охоплюють більший проміжок часу. Результати цих досліджень підтверджують високу ефективність і безпечність інфліксимабу для пацієнтів з ХК.

Під час спостереження за 614 пацієнтами протягом 55 міс виявлено, що лише у 10,9% хворих не отримано відповіді на початкову терапію, водночас у 63,4% хворих вдалося досягти тривалого контролю симптомів захворювання. Проте половина пацієнтів потребували перегляду режиму застосування інфліксимабу: скорочення інфузії, збільшення дози препарату до 10 мг/кг і/або проведення реіндукції чи одночасного збільшення дози препарату та зменшення інтервалу між введеннями лікарського засобу (F.H. Schnitzler et al., 2009).

Результати метааналізу

Нещодавно був опублікований систематичний огляд, що охоплював дані за січень 1980 – травень 2016 р. У ньому вивчали ефективність біологічної терапії та лікування імуномодуляторами у пацієнтів із ЗЗК шляхом порівняння частоти госпіталізації та потреби у проведенні хірургічного втручання. В осіб із ХК терапія інгібіторами TNF асоціювалася зі зниженням частоти госпіталізації (відносний ризик – ВР – 0,46; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,36–0,6) та хірургічного лікування (ВР 0,23; 95% ДІ 0,13–0,42; E.J. Mao et al., 2017).

Метою ще одного систематичного огляду було порівняння ефективності біологічної терапії для індукції та підтримки клінічної ремісії, безпечності препаратів у пацієнтів із помірним і тяжким перебігом ХК. Для цього використовували показник SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) – поверхні під кумулятивною кривою розподілу. У пацієнтів, яким раніше не проводили біологічну терапію, застосування інфліксимабу

асоціювалося з найвищим рівнем індукції клінічної ремісії (SUCRA 0,93). У хворих, у яких досягнуто відповідь на індукційну терапію, адаліумаб (SUCRA 0,97) та інфліксимаб (SUCRA 0,68) успішно використовували як підтримувальну терапію (S. Singh et al., 2018).

Інфліксимаб і ВК Дані РДК

Результати двох послідовних досліджень щодо вивчення активного ВК (Active Ulcerative Colitis Trials 1, 2; АСТ-1 та АСТ-2) за участю 364 хворих із помірним і тяжким ВК підтвердили ефективність застосування інфліксимабу для індукції та підтримки клінічної ремісії. Разом із прийомом інших лікарських засобів пацієнти отримували плацебо або інфліксимаб у дозі 5 або 10 мг/кг на 1, 2 та 6-му тижнях, надалі – через кожні 8 тижнів до 46-го тижня (АСТ-1) та 22-го тижня (АСТ-2) лікування. В учасників обох досліджень спостерігалася клінічна відповідь на терапію: зменшення суми балів за шкалою Мейо щонайменше на 3 бали (30%), зниження частоти ректальних кровотеч. У 45 та 44% пацієнтів у дослідженні АСТ-1, котрі отримували інфліксимаб у дозах 5 та 10 мг/кг, була досягнута стійка клінічна відповідь, що у 2 рази більше, ніж у хворих групи плацебо (20%). В обох дослідженнях пацієнти групи інфліксимабу краще відповідали на лікування уже на 30-й тиждень. Варто зазначити, що поряд з вищою ефективністю доведена безпечність інфліксимабу: в АСТ-1 частота серйозних несприятливих подій була однаковою в групах плацебо та інфліксимабу, в АСТ-2 такі випадки частіше виникали у групі плацебо (P. Rutgeerts et al., 2005).

Результати метааналізу

Ретроспективне дослідження, проведене в Колумбії, дало змогу продемонструвати

Таблиця 1. Дані РДК щодо ефективності та безпечності інфліксимабу при ЗЗК

Кількість хворих (n)	Період спостереження (тижнів)	Засіб	Клінічна відповідь (%)	Серйозні побічні явища (%)	Інфекційні ускладнення (%)	Інфузійна реакція (%)	Автор
Хвороба Крона							
108	12	Плацебо (n=25)	12	НВ	НВ	НВ	Targan et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=27)	48			НВ	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=28)	29	НВ	НВ	НВ	
		Інфліксимаб 20 мг/кг (n=28)	46			НВ	
94	18	Плацебо (n=31)	26	НВ	НВ	НВ	Present et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=31)	68			НВ	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=32)	56			НВ	
335	54	Плацебо (n=110)	21	29	4	9	Hanauer et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=113)	39	28	4	23	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=112)	45	22	3	19	
195	54	Плацебо (n=99)	23	23	6	17	Sands et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=96)	46	14	3	16	
113	54	Тіопурини + плацебо (n=56)	22	5	НВ	0	Lemann et al.
		Тіопурини + інфліксимаб (n=57)	38	5	НВ	4	
208	30	Азатиоприн (n=170)	30	27	6	6	Colombel et al.
		Інфліксимаб (n=169)	44	18	5	17	
		Азатиоприн + інфліксимаб (n=169)	57	15	4	5	
Виразковий коліт							
364	54	Плацебо (n=121)	20	26	4	11	Rutgeerts et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=121)	55	22	3	10	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=122)	54	24	7	12	
364	30	Плацебо (n=123)	26	20	1	8	Rutgeerts et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=121)	47	12	2	12	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=120)	60	9	3	12	
115	14	Циклоспорин (n=58)	40	16	4	НВ	Laharie et al.
		Інфліксимаб (n=57)	46	25	5	НВ	

НВ – немає відповіді.

Таблиця 2. Порогові концентрації інфліксимабу в сироватці крові, пов'язані з об'єктивними терапевтичними результатами при ЗЗК

Варіант ЗЗК	Порогова концентрація (мкг/мл)	Терапевтичний результат	Аналіз, який застосовується для ТМП	Автор	
ХК	>2,8	Нормалізація вмісту СРБ (≤5 мг/л)	ГАЗР	Vande Casteele et al.	
	≥2,2	Нормалізація рівня СРБ (≤5 мг/л)	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.	
	≥9,7	Ендоскопічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.	
	≥9,8	Гістологічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.	
	>0,6	Нормалізація вмісту СРБ (≤0,3 мг/дл)	ІФА	Imaeda et al.	
	>1,1	Нормалізація рівня ФК (<300 мкг/г)	ІФА	Imaeda et al.	
	>4	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Imaeda et al.	
	>2,7	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Morita et al.	
	>3,4	Нормалізація рівня СРБ (≤5 мг/л)	ІФА	Ward et al.	
	>5,7	Нормалізація вмісту ФК (<59 мкг/г)	ІФА	Ward et al.	
	>10,1	Загоєння фістули	ГАЗР	Yarur et al.	
	>10,1	Загоєння слизової оболонки	ГАЗР	Yarur et al.	
	ВК	>3	Нормалізація рівня ФК (<250 мкг/г)	ІФА	Magro et al.
		>3	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Magro et al.
≥7,5		Ендоскопічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.	
≥10,5		Гістологічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.	
ХК/ВК	>6,8	Нормалізація рівня СРБ (≤5 мг/л)	ІФА	Ungar et al.	
	>5	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Ungar et al.	
	>7,3	Нормалізація вмісту ФК (<250 мкг/г)	ІФА	Huang et al.	
	>8,3	Загоєння слизової оболонки	ГАЗР	Yarur et al.	
	<4,6	Госпіталізація	ГАЗР	Yarur et al.	
	<6,3	Серйозна інфузійна реакція	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.	
	>5,4	Ендоскопічна реакція	ІФА	van Hove et al.	

СРБ – С-реактивний білок, ФК – фекальний кальпротектин, ІФА – імуноферментний аналіз, ГАЗР – гомогенний аналіз зсуву рухливості для вимірювання рівня інфліксимабу та антитіл до інфліксимабу у сироватці крові.

