

УДК 616.72-002.77-085:615.36

Р.Л. ИВАНОВА, Б.Б. ЖАНДАРБЕКОВА, А.К. БЕКИШЕВА

Государственный медицинский университет, г. Семей

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОСИМИЛЯРА ИНФЛИКСИМАБА – ФЛАММЭГИСА В РЕВМАТОЛОГИИ КАЗАХСТАНА



Иванова Р.Л.

Аутоиммунные воспалительные заболевания остаются одной из значимых медицинских проблем в связи с трудностью диагностики, подбора терапии, последующей оценки эффективности лечения. Применение одного из наиболее эффективных методов лечения – генно-инженерных биологических препаратов в ревматологии ограничивается их высокой стоимостью. Важной альтернативой в этом случае является использование биосимиляров оригинальных биологических препаратов, имеющих подтвержденную сопоставимость по основным параметрам фармакокинетики и фармакодинамики. В статье описывается опыт клинического применения первого биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса, имеющего зарегистрированные показания для применения при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилоартрите (АС).

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения биосимиляра инфликсимаба с использованием международных стандартизированных шкал оценки активности заболевания (DAS28, BASFI, BASDAI), а также динамику изменений основных лабораторных показателей (СОЭ, РА) в лечении больных с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом.

Материал и методы. Всего под наблюдением находился 21 пациент: 12 больных РА, из них женщин 92%, мужчин 8%. Средний возраст – 36 лет. По степени активности 92% были с высокой III степенью активности и только 8% с умеренной активностью. По стадиям РА: ранняя стадия была у 17%, развернутая – у 50%, поздняя – у 33%. Обследованных с АС было 9 человек, средний возраст 38 лет, активность II стадии – 56%, III стадия активности – 44%, клинико-рентгенологическая стадия была у 67% – вторая, у 33% – третья.

Результаты и обсуждение. Применение биосимиляра инфликсимаба позволило эффективно снизить активность заболевания у большинства пациентов с РА и АС, что было подтверждено применением стандартизированных шкал. По мере накопления опыта применения биосимиляра инфликсимаба у больных данной категории можно будет проследить динамику в лечении данных заболеваний за более длительный период времени.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности более широкого использования препарата в клинической практике ревматологов Казахстана.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, инфликсимаб, Фламмэгис.

Для ссылки: Иванова Р.Л., Жандарбекова Б.Б., Бекишева А.К. Опыт применения биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса в ревматологии Казахстана // Журн. Медицина. – 2015. – №1 (151). – С. 19-22

Социально-медицинское значение аутоиммунных ревматических заболеваний определяется их распространенностью среди лиц молодого трудоспособного возраста и высокой инвалидизацией. Так, при ревматоидном артрите (РА) инвалидность наступает у 20% заболевших уже через 2 года от начала болезни, а при анкилозирующем спондилоартрите (АС) те же 20% становятся тяжелыми инвалидами через 20 лет от начала болезни. Если учесть, что АС болеют почти всегда молодые мужчины в возрасте 20-30 лет, а РА – женщины в 30-40 лет, становятся очевидными экономические потери для общества от этих тяжелых инвалидизирующих заболеваний. По своему патогенезу РА и АС относятся к аутоиммунным воспалительным заболеваниям.

Ключевой задачей в лечении воспалительных заболеваний периферических суставов и осевого скелета является

купирование аутоиммунного воспалительного процесса. Как при РА, так и при АС одной из основных причин воспаления является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, главным образом, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α , TNF-2), интерлейкина 1 (ИЛ-1) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) [1].

В последние годы для более эффективной базисной терапии РА и АС были разработаны генно-инженерные биологические препараты, основой действия которых было блокирование эффектов ФНО- α . Представителями этой группы являются инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Общее количество пациентов в мире, уже пролеченных блокаторами ФНО за 15 лет после регистрации составляет более 2 миллионов человек [2]. Инфликсимаб зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для лечения РА, АС, а также псориатического артрита.

Контакты: Иванова Райфа Латыфовна, профессор кафедры постдипломного образования ГМУ г. Семей. Сот. тел. +7 777 147 28 92, e-mail: irf-08-36@mail.ru

Contact: Raifa Latyfovna Ivanova, Full Professor, Postgraduate Education Department of Semey State Medical University. Tel. + 7 777 147 28 92, e-mail: irf-08-36@mail.ru

Однако, главным препятствием для широкого применения препарата всем нуждающимся пациентам является его высокая стоимость. Проблема стоимости частично может быть решена за счет появления биосимиляров – препаратов, обладающих с точки зрения качества, безопасности и эффективности, высокой подобностью к биопрепарату, созданному и использованному ранее.

Общеизвестно, что лечение РА до появления генно-инженерных препаратов проводилось с использованием классических болезнь-модифицирующих средств (метотрексат, сульфасалазин, лефлюнамид), которые во многих случаях позволяют снизить активность ревматоидного процесса. В то же время почти никогда не удавалось достигнуть ремиссии РА, что является причиной неизбежной инвалидности в разные сроки и даже смертности от осложнений, связанных с побочными эффектами препаратов или самого заболевания [5, 6, 7, 8].

Кроме того, оказалось, что классические болезнь-модифицирующие препараты, столь значимые для лечения РА, не оказывают влияния на патологический процесс при АС, за исключением вариантов АС, протекающих с периферическим суставным синдромом. Пациенты с АС вынуждены пожизненно принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) что, в свою очередь, чревато также различными осложнениями [9].

Следовательно, ни синтетические базисные препараты, ни НПВП нельзя считать препаратами, способными индуцировать ремиссию при АС. Таким образом, для достижения ремиссии при РА и АС можно ожидать ответа только на биологические препараты, блокирующие ФНО- α (инфликсимаб) [9, 10, 11, 12, 13, 14].

В Казахстане инфликсимаб применяется уже более 15 лет. Однако, как и в других странах СНГ, широкое его применение тормозится высокой стоимостью препарата. Надежды ревматологов связаны с появлением биоаналога инфликсимаба, который зарегистрирован в Республике Казахстан в 2013 году под названием Фламмэгис. Утвержденными показаниями для назначения Фламмэгиса в нашей стране являются РА и АС. В 2013 году опубликованы результаты двух крупномасштабных рандомизированных двойных слепых мультицентровых исследований при РА (PLANETRA [3] и АС (PLANETAS) [4], в которых была доказана идентичность фармакокинетики, эффективности, безопасности и иммуногенности оригинального и биоподобного инфликсимаба. Фламмэгис и оригинальный инфликсимаб были также эквивалентны по влиянию на функциональную активность и качество жизни у пациентов с РА и АС. Первые публикации по опыту применения Фламмэгиса появились в Республике Беларусь.

Задачи исследования: исходя из таких обоснованных предпосылок, мы провели анализ результатов лечения Фламмэгисом больных РА и АС, проведенных в Клинике ревматологии Медицинского центра ГМУ г. Семей с февраля до ноября 2014 г.

Цель исследования: оценить возможности достижения клинической ремиссии при РА и АС с применением современного биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса.

Задачи: 1. Оценить непосредственный клинический

эффект от применения инфликсимаба (Фламмэгис) у больных РА и АС.

2. Изучить профиль безопасности препарата в период лечения и при последующем наблюдении за пациентами.

Материал и методы

Всего под наблюдением находился 21 пациент: 12 больных РА, из них женщин 92%, мужчин – 8%. Средний возраст – 36 лет. По степени активности 92% были с высокой III степенью активности и только 8% с умеренной активностью. По стадиям РА: ранняя стадия была у 17%, развернутая – у 50%, поздняя – у 33%.

Обследованных с АС было 9 человек, средний возраст 38 лет, активность II стадии – 56%, III стадия активности – 44%, клинко-рентгенологическая стадия была у 67% – вторая, у 33% – третья.

Результаты и обсуждение

За относительно короткий период нам удалось провести эффективное лечение более 20 пациентов благодаря тщательному и целенаправленному отбору больных и проведению лечения в специализированном кабинете генно-инженерной терапии, что обеспечивает полноценное наблюдение за пациентами в процессе длительного лечения. Пациентам вручали разработанный и изданный типографским способом дневник, в котором они записывали изменения своего состояния в период до следующей инъекции препарата.

Такая методика позволяла объективно следить за динамикой заболевания, возможными побочными действиями препарата.

У 12 больных РА снижение активности заболевания наступило уже после первого введения препарата, нарастала в последующем. Количество инъекций на курс лечения зависело не только от выраженности положительного эффекта, но от экономических возможностей пациента. Так из 12 больных РА только трое получили полный курс, т.е. 8 инфузий, остальные по 3–6 инфузий. У всех пациентов с АС в процессе лечения проводилась оценка клинической активности заболевания после каждой инфузии препарата, и лабораторных показателей до и после инфузий.

Как видно на рис. 2, положительный эффект при РА проявляется уже после первого сеанса введения Фламмэгиса, что проявлялось уменьшением суставного синдрома,



Рисунок 1 – Динамика СОЭ

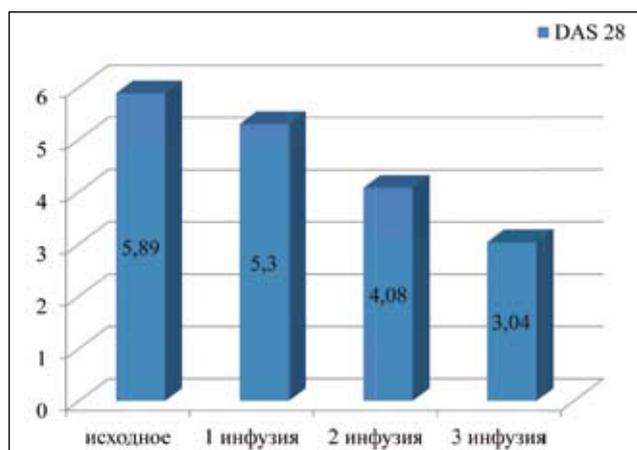


Рисунок 2 – Динамика активности РА при лечении Фламмэгисом

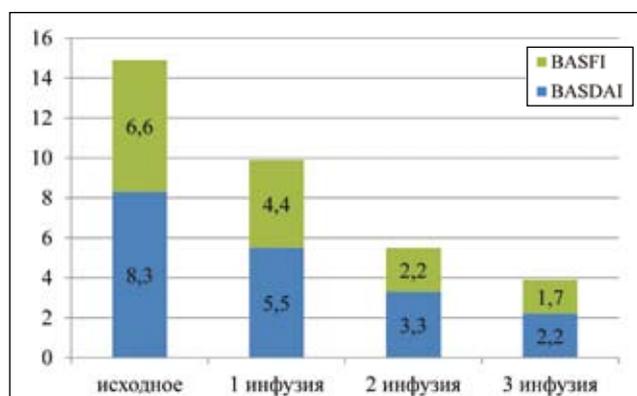


Рисунок 3 – Динамика активности АСА при лечении Фламмэгисом

утренней скованности. Особенно отчетливо было отмечено снижение СОЭ (рис. 1).

Динамика активности РА по показателям DAS 28 представлена на рис. 2.

Среднее значение DAS-28 равнялось 5,89. Предшествующая базисная терапия метотрексатом была неэффективной у 9 больных РА, у 3 – с ранней стадией и высокой активностью заболевания. Фламмэгис был изначально назначен в сочетании с метотрексатом в инъекциях. На фоне лечения Фламмэгисом отмечено существенное снижение активности заболевания по индексу DAS-28.

Результаты анализа позволяют сделать вывод об эффективности использования Фламмэгиса у пациентов с РА в комбинации с традиционными синтетическими базисными средствами (метотрексат в средней дозе 15 мг в неделю).

Динамика активности СА и функционального состояния позвоночника представлено на рисунке 3. Все пациенты получали предшествующее лечение НПВП, сульфасалазин назначался 5 пациентам, метотрексат – 4. Предшествующая терапия у всех пациентов была неуспешной. На фоне лечения Фламмэгисом отмечено значительное снижение величины индексов BASDAI и BASFI, следовательно, и активности анкилозирующего спондилита. Как известно, активность СА при показателях BASDAI >4 считается высокой

[6, 10]. В процессе лечения показатели BASDAI снизились до уровня, соответствующего ремиссии заболевания [2, 3]. Достоверность динамики показателей подтверждена при статистическом анализе ($p < 0,001$).

Таким образом, можно заключить, что лечение Фламмэгисом при СА является весьма эффективным. Следует подчеркнуть, что у всех больных ни в момент введения, ни в последующий период наблюдения не отмечено каких-либо существенных побочных эффектов.

Проведенный анализ позволяет сделать следующие **выводы:**

1. Применение Фламмэгиса у больных с РА и АС сопровождалось значительным снижением активности заболевания по непосредственным результатам.

2. При использовании Фламмэгиса в условиях кабинета биологической терапии можно сделать заключение в пользу безопасности применения препарата.

По мере увеличения количества пролеченных больных и сроков отдаленных наблюдений будет возможность конкретизировать не только показания для назначения Фламмэгиса у наших пациентов, но и определить тактику поддерживающей терапии для сохранения или продления ремиссии при РА и АС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Smolen J.S., Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2003. – Vol. 2. – P. 473-488.

2 Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

3 Yoo D.H., Hrycaj P., Miranda P. et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1613-1620

4 Park W., Hrycaj P., Jeka S. et al. A randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – V. 10. – P. 1605-1612.

5 Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22, N4. – P. 375–380.

6 Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С., Александрова Е.Н. и др. Инфликсимаб в российской клинической практике // *Журнал «Современная ревматология»*. – 2012. – №3. – С. 37-43

7 Raffayova H., Kungurov N., Kubanova A. et al. A randomized, multicenter, international, openlabel study of infliximab plus methotrexate versus methotrexate alone for the treatment of methotrexate-naive subjects with early, severe psoriatic arthritis (RESPOND trial). Presented at: American College of Rheumatology / Association of Rheumatology Health Professionals (ACR/ARHP) Scientific Meeting, October 16–21, 2009, Philadelphia, Pennsylvania, USA [abstract] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60 (Suppl 10).

8 St. Clair E.W., van de Heijde D., Smolen J.S. et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3432-3443

9 Vander Cruyssen B., Van Looy S., Wyns B. et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. R112

10 Keystone E. Advances in targeted therapy: safety of biological agents // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – (Suppl II). – P. S34-S36

11 Landewe R., van der Heijde D., Klareskog L. et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 3119-3125

12 Maini R., St. Clair W., Breedveld F.C. et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 1932-1939

13 Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 149-155

14 Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study) // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 3381-3390

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Р.Л. ИВАНОВА, Б.Б. ЖАНДАРБЕКОВА, А.К. БЕКИШЕВ

Мемлекеттік медициналық университет, Семей қ.

ҚАЗАҚСТАН РЕВМАТОЛОГИЯСЫНДА ИНФЛИКСИМАБ БИОСИМИЛЯРЫ ФЛАММЕГИСТІ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

Диагностика, емді таңдау, ары қарай емнің тиімділігін бағалау қиындығына байланысты аутоиммундық қабыну аурулары елеулі медициналық мәселе болып қала беруде. Ревматологияда емдеудің ең тиімді әдістерінің бірі – гендік-инженериялық биологиялық препараттарды қолдану оның бағасының жоғары болуымен шектеледі. Бұл жағдайда фармакокинетикасы мен фармакодинамикасының негізгі параметрлерімен салыстырымдылығы дәлелденген, сонымен бірге негізгі көрсеткіштері бойынша бірдей оригиналдық биологиялық препараттардың биосимилярларын пайдалану маңызды балама болып табылады. Мақалада ревматоидтық артрит (РА) және шорбуынданатын спондилоартрит (ШС) кезінде қолданылуы тіркелген инфликсимабтың бірінші биосимиляры – Фламмегисті клиникада қолдану тәжірибесі сипатталған.

Зерттеу мақсаты. Ревматоидтық артриті және шорбуынданатын спондилоартриті бар науқастар емінде ауру белсенділігінің халықаралық стандартталған бағалау шкаласын (DAS28, BASFI, BASDAI), сондай-ақ негізгі зертханалық көрсеткіштерінің өзгеру динамикасын пайдаланып, инфликсимаб биосимилярын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Материал және әдістері. Бақылауда барлығы 21 емделуші болды: РА бар 12 науқас, оның ішінде әйелдер 92%, ерлер – 8%. Орташа жастары – 36 жас. Белсенділік дәрежесі бойынша 92% жоғары III дәрежелі белсенділігімен және 8% ғана орташа белсенділікпен. РА сатылары бойынша: ерте 17%, ашылған 50%, кеш сатыда 33% болды. ШС бар зерттелушілер 9 адам болды, орташа жастары – 38 жас, белсенділігі II саты – 56%, белсенділігі III саты – 44%, клинко-рентгенологиялық саты 67% – екінші, 33% – үшінші болды.

Нәтижелері және талқылауы. Инфликсимаб биосимилярын қолдану РА және ШС бар көптеген емделушілерде аурудың белсенділігін тиімді төмендетуге мүмкіндік берді, бұл стандартталған шкаланы қолданумен дәлелденді. Бұл санаттағы науқастарда инфликсимаб биосимилярын қолдану тәжірибесінің жинақталуына қарай аталған ауруларды емдеуде динамиканы уақыттың ұзағырақ кезеңінде бақылауға мүмкіндік болады.

Қорытынды. Алынған мәліметтер Қазақстан ревматология клиникалық тәжірибесінде препаратты кеңінен қолдану мүмкін деп қорытынды жасауға болады.

Негізгі сөздер: *ревматоидтық артриті, шорбуынданатын спондилоартриті, инфликсимаб, Фламмегист.*

SUMMARY

R.L. IVANOVA, B.B. ZHANDARBEKOVA, A.K. BEKISHEVA

State Medical University, Semey c.

EXPERIENCE OF BIOSIMILAR INFlixIMAB – FLAMMEGIST IN RHEUMATOLOGY OF KAZAKHSTAN

Autoimmune inflammatory diseases remain one of the most significant health problems due to the difficulty of diagnosis, selection of therapy, followed by evaluation of the effectiveness of treatment. Use one of the most effective treatments – genetically engineered biological drugs in rheumatology is limited by their high cost. An important alternative in this case is the use of biosimilars original biologicals with proven compatibility on the basic parameters of pharmacokinetics and pharmacodynamics. The article describes the clinical experience of the first biosimilar infliximab – Flammegeis having registered indications for rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS).

Objective. To evaluate the efficacy and safety of biosimilar infliximab using internationally standardized rating scales of disease activity (DAS28, BASFI, BASDAI), as well as the dynamics of the major changes in laboratory parameters (ESR, RA) in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

Materials and methods. All under the supervision were 21 patients: 12 RA patients, of whom 92% women, men – 8%. -36 Years average age. By degree of activity was 92% with a high degree of activity III and only 8% with a moderate activity. By stage of RA: – Early stage was 17%, 50% deployed, later – at 33%. Individuals with AS were 9 people, average age 38 years, the activity of Stage II – 56%, III stage of activity – 44%, clinical and radiological stage was 67% – the second, 33% – the third.

Results and discussion. The use of biosimilar infliximab allowed to effectively reduce the activity of the disease in most patients with RA and AS, which was confirmed by the use of standardized scales. With the accumulation of experience with biosimilar infliximab in patients with type can be traced dynamics in the treatment of these diseases over a longer period of time. Conclusions: The data suggest the possibility of a wider use of the drug in clinical practice of rheumatologists Kazakhstan.

Key words: *rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, infliximab, Flammegeis.*

Статья поступила в редакцию 15.01.2015 г.