

УДК 616.711-002-071-08:615.4

Д.С. ДИЛЬМАНОВА, Б.Г. ИСАЕВА, Д.Е. МУСАБАЕВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БИОСИМИЛЯРОМ ИНФЛИКСИМАБА – ФЛАММЭГИСОМ



Дильманова Д.С.

Согласно рекомендациям ASAS, пациентам с АС с высокой активностью заболевания и неэффективностью предшествующей стандартной терапии должна назначаться анти-ФНО-терапия. Одним из первых ингибиторов ФНО- α был инфликсимаб. В Казахстане зарегистрирован и разрешен к применению биосимиляр инфликсимаба – Фламмэгис.

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса у больных АС.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 14 больных (13 мужчин, 1 женщина) АС с различными внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит, дактилит, увеит, псориаз, нефропатия). Средний возраст больных составил 33,5 года (от 19 до 52 лет). У 13 больных анамнез заболевания – более 5 лет. Высокая степень активности по BASDAI (более 4) отмечалась у 13 больных (93%). 1 больной имел низкую степень активности по BASDAI, у которого показанием для назначения Фламмэгиса явился часто рецидивирующий двусторонний увеит. Терапия Фламмэгисом проводилась в дозе 3 мг/кг 0, 2 и 6 недель от начала терапии. В качестве основных показателей эффективности лечения использовалась динамика индексов BASDAI и ASDAScoz до назначения препарата, через 2 недели и 3 месяца терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии среднее значение индекса BASDAI снизилось с 4,58 до 2,7; индекса ASDAScoz – с 2,57 до 1,46. Следует отметить сокращение числа внеаксиальных проявлений, обострений увеита не отмечалось. У 3 больных с длительным анамнезом заболевания увеличился объем движений в позвоночнике. Из побочных эффектов были отмечены: насморк ($n=1$), боль в грудной клетке, животе ($n=1$), крапивница ($n=1$). В ходе наблюдения серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было.

Вывод. Применение биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса в лечении пациентов с АС позволило достичь снижение клинико-лабораторной активности заболевания при хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, Фламмэгис, динамика активности, эффективность.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника (спондилит) и крестцово-подвздошных суставов (сакроилит), нередко также периферических суставов (артрит) и энтезисов (энтезит), а в ряде случаев глаз (увеит) и корня аорты (аортит). Более чем в 90% случаев выявляют генетический маркер HLA-B27 [1]. Поражает молодых людей в наиболее продуктивном возрасте (на 3-й декаде жизни), с первых лет болезни снижает их качество жизни – оказывает негативное влияние на работоспособность, получение образования и создание семьи. По данным Kahn MA. (2002) средний возраст дебюта этой болезни приходится на 24 года [2]. Около 70% пациентов АС через 10-15 лет теряют трудоспособность. Летальность у больных АС, сравнительно с популяцией, выше в 1,5-4 раза [2, 3, 4]. Смертность при АС, главным образом, составляют поражения сердечно-сосудистой системы, амилоидоз и переломы [5].

По статистическим показателям Министерства здравоохранения Республики Казахстан в 2014 году регистри-

рован всего 3331 пациент, страдающий АС, из них женщин 1162. Отмечается динамика прироста заболеваемости, что за 3 года составила 10,3%, однако более значимая у женщин – 80,7% [6]. В связи с этим это заболевание является актуальным с точки зрения диагностики и лечения.

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению (ASAS) АС по лечению аксиального и периферического спондилоартрита (SpA) (Sieper, J. Nat. Rev. Rheumatol, 2012), пациентам с высокой активностью заболевания и неэффективностью предшествующей стандартной терапии назначались ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). До недавнего времени в РК использовались оригинальные молекулы ингибиторов ФНО- α . В 2013 г. в Казахстане зарегистрирован и разрешен к применению биосимиляр инфликсимаба – Фламмэгис («Celltrion», Южная Корея). Оригинальные биотехнологические ЛС (биоагенты, biologic), а также их биосимиляры, состоят из трудновоспроизводимых гетерогенных белковых структур, поэтому препараты, предназначенные для биосимиляр-

Контакты: Дильманова Дина Сатыбалдиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 701 7107227, e-mail: dinadilmanova@mail.ru

Contacts: Dina Satybaldiyevna Dilmanova, PhD, Associate Professor, Department of outpatient therapy Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Kazakhstan. Ph. +7 701 7107227, e-mail: dinadilmanova@mail.ru

ной замены, могут из-за особенностей их производства отличаться от оригинального ЛС по иммуногенности, безопасности и/или эффективности. Таким образом, оригинальные и биосимилярные молекулы имеют структурные и функциональные различия, в связи с чем не являются эквивалентными и взаимозаменяемыми с клинической точки зрения [7, 8]. В ряде работ были продемонстрированы эффективность и безопасность биосимиляра инфликсимаба [9, 10, 11].

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость биосимиляра инфликсимаба – Фламмэгиса у больных АС.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 14 пациентов (13 мужчин, 1 женщина) АС с различными внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит, дактилит, увеит, псориаз, нефропатия). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 33,5 года (от 19 до 52 лет). У 13 пациентов анамнез заболевания был более 5 лет. Высокая степень активности болезни (более 4) по Международному индексу Ankylosing Spondylitis Disease Activity (BASDAI) отмечалась у 13 пациентов (93%), 1 пациент имел низкую степень активности. У 5 пациентов отмечался шейно-грудной кифоз, среднее значение расстояния затылок-стена 7,6 см (от 2 до 14 см). Показанием для назначения Фламмэгиса являлись неэффективность предшествующей терапии и высокая активность по индексу BASDAI >4 (согласно рекомендациям ASAS/Европейской лиги ревматологов (EULAR). У пациента с низкой активностью заболевания по BASDAI показанием для назначения Фламмэгиса явился часто рецидивирующий двусторонний увеит. Перед назначением Фламмэгиса больным проводилось обследование для исключения туберкулеза, вирусных гепатитов В, С.

Терапия Фламмэгисом проводилась в дозе 3 мг/кг 0, 2 и 6 недель от начала терапии, затем через каждые 8 недель. Кроме того, в составе комплексной терапии назначались нестероидный противовоспалительный препарат эторикоксиб 90 мг/сутки и ежедневные упражнения на растяжку (ЛФК). В качестве основных показателей эффективности терапии использовалась динамика международных индексов активности BASDAI и ASDAScoэ, а также функционального индекса Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), глобальной оценки самочувствия пациента (ГОСП), кроме того, позвоночные индексы и показатели – скорость оседания эритроцитов и С-реактивного белка (СОЭ, СРБ). Переносимость терапии определялась стандартными лабораторными показателями: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, лейкоцитарная формула, содержание в сыворотке крови билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина; проводился общий анализ мочи. Клиническое и лабораторное обследование проводилось перед каждым введением биосимиляра инфликсимаба и через 3 месяца от начала терапии.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных АС

Показатель	Число больных, %
Стадии болезни (МРТ, Р-графия)	
– дорентгенологическая	2 (14,3)
– рентгенологическая	12 (85,7)
Активность болезни (индексы BASDAI, ASDAS)	
– низкая	1 (7,14)
– высокая	13 (92,8)
Внеаксиальные проявления:	10 (71,42)
– полиартрит	8 (57,14)
– коксит	9 (64,28)
– энтезит	1 (7,14)
– дактилит	1 (7,14)
Внескелетные проявления:	
– увеит	5 (35,7)
– псориаз	1 (7,14)
– нефропатия	1 (7,14)
Позитивность по HLA27	6 (42,8)
Осложнения: шейно-грудной кифоз	5 (35,7)
ФКIII	3 (21,4)
ФКII	1 (7,14)
ФК I	4 (28,57)

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности терапии у больных АС по индексам BASDAI, ASDAScoэ и BASFI отмечалось уменьшение активности заболевания и улучшение функциональных возможностей. Через 3 месяца терапии среднее значение индекса BASDAI снизилось с 4,58 до 2,7; индекса ASDAScoэ – с 2,57 до 1,46 (диаграмма 1).

Следует отметить сокращение числа внеаксиальных проявлений. Через 3 месяца от начала терапии Фламмэгисом у 5 пациентов купированы картина периферического артрита, у 3-х больных – коксита, у 2-х – энтезита, дактилита; обострений увеита не отмечалось. У 3 пациентов с длительным анамнезом заболевания увеличился объем движений в позвоночнике. Отмечалось увеличение подвижности позвоночника, что отразилось в улучшении позвоночных

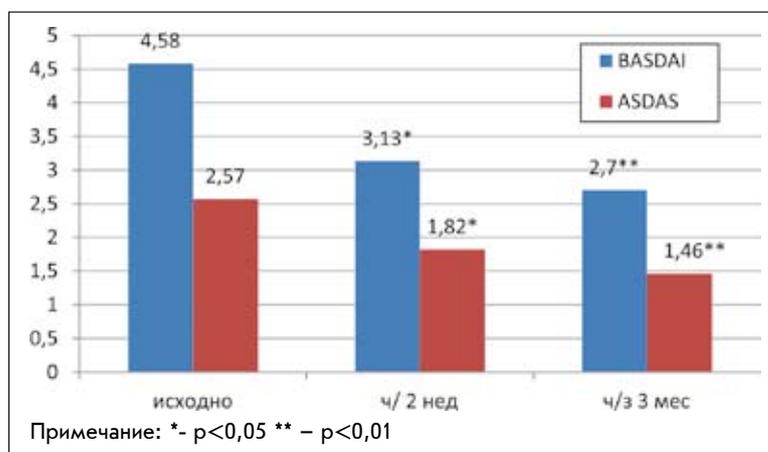


Диаграмма 1 – Динамика индексов активности АС на фоне терапии фламмэгисом (n=14)

индексов: Шобера, Отта, Томайера, расстояние затылок-стена (диаграмма 2). Из перечисленных тестов достоверно улучшился Томайера: с 37 см до 17,5 см ($p < 0,01$).

На фоне терапии улучшились функциональные возможности пациентов: индекс BASFI через 3 месяца снизился с 7,2 до 4,9 см ($p < 0,05$) (диаграмма 3). Динамика функционального состояния больных зависела от длительности анамнеза заболевания. На ранних этапах болезни функциональные изменения менее выражены, чем при длительном анамнезе заболевания, при котором определяются необратимые костные изменения позвоночника и суставов. Клинически больные АС отмечали уменьшение интенсивности и продолжительности болевого синдрома, укорочение времени утренней скованности. Все больные отмечали улучшение качества ночного сна и его продолжительности, что позитивно отражалось на общем самочувствии пациентов. Через 3 месяца терапии достоверно снизился уровень ГОСП: с 8,6 до 4,9 (диаграмма 3).

Лабораторные показатели активности заболевания СОЭ и СРБ к концу 3 месяца лечения снизились с $29,5 \pm 18,3$ и $24,8 \pm 11,8$ до $16,4 \pm 4,7$ и $4,9 \pm 1,2$ соответственно. В течение 3-х месяцев лабораторные показатели переносимости терапии были в пределах нормы.

Из побочных эффектов были отмечены: насморк ($n=1$), боль в грудной клетке, животе ($n=1$), крапивница ($n=1$). В ходе наблюдения серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было.

Выводы

Полученные промежуточные результаты краткосрочного наблюдения свидетельствуют об эффективности биосимиляра инфликсимаба. Применение Фламмегиса в лечении пациентов с АС позволило достичь снижения клинико-лабораторной активности заболевания при хорошей переносимости препарата. Для оценки эффективности и безопасности Фламмегиса в долгосрочной перспективе необходимо дальнейшее динамическое наблюдение с оценкой клинико-лабораторных показателей и данных инструментальных методов исследования (МРТ и рентгенографии).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Kahn MA. Ankylosing spondylitis // Clinical Guidance from ACP. – 2004. – Vol. 2. – P. 9
- 2 Kahn MA. Ankylosing spondylitis: the facts. – Oxford medical publications, 2002
- 3 Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkman BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis // Semin Arthritis Rheum. – 2004. – N 34. – P. 585-592
- 4 Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and progn-

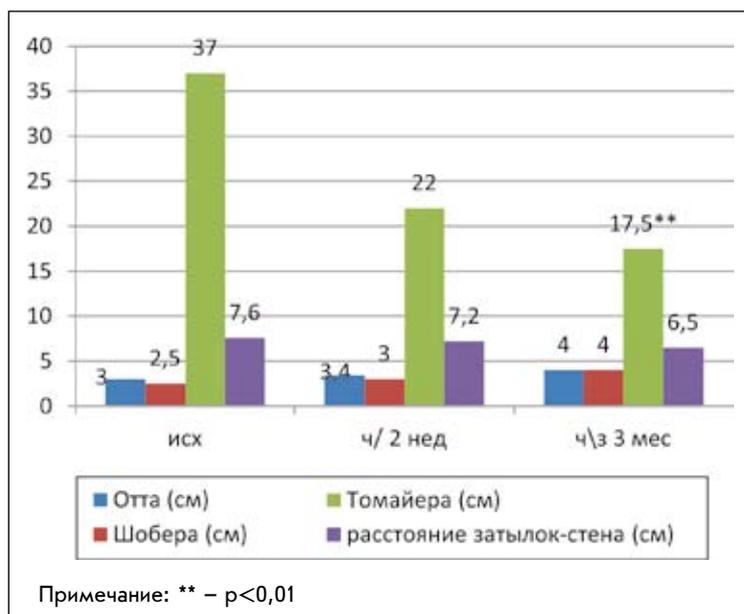


Диаграмма 2 – Динамика позвоночных индексов на фоне терапии фламмегисом

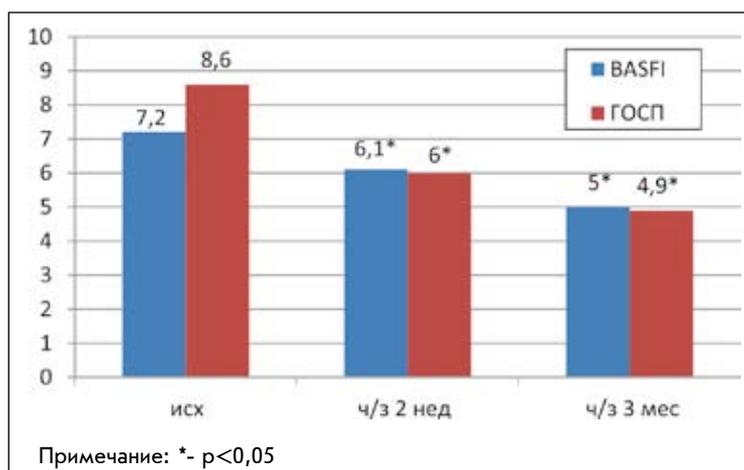


Диаграмма 3 – Динамика функционального индекса BASFI и глобальной оценки самочувствия пациента (ГОСП) на фоне терапии фламмегисом (ср. знач.)

sis of patients with ankylosing spondylitis // ClinExpRheumatol. – 2002. – N20, Suppl 28. – P. S16-S22

5 Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al. BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis / Report of a working party of the British Society for Rheumatology // Rheumatology. – 2005. – N 44. – P. 939-947

6 Форма №12. Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации, и контингента больных, состоящих под диспансерным наблюдением. – Мединформ. 2012 – 2014 гг.

7 McCamish, M. The state of the art in the development of biosimilars / M. McCamish, G. Woollett // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 91. – P. 405-17

8 Scheinberg, M.A. The advent of biosimilar therapies in

rheumatology – «O Brave New World» / M.A. Scheinberg, J. Kay // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8. – P. 430-36

9 Isaacs JD, Cutolo M, Keystone EC, Park W, Braun J. Biosimilars in immune-mediated inflammatory diseases: initial lessons from the first approved biosimilar anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. (Review) // J Intern Med. – 2015. doi:10.1111/joim.12432.

10 Kate McKeage. A Review of CT-P13: An Infliximab Biosimilar // BioDrugs. Doi: 10.1007/s40259-014-0094-1

11 Dae Hyun Yoo, Choongseob Oh, SeungSuh Hong & Won Park. Analysis of clinical trials of biosimilar infliximab (CT-P13) and comparison against historical clinical studies with the infliximab reference medicinal product // Expert Review of Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 11, suppl. 1. – P. 15-24. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1090314

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Д.С. ДИЛЬМАНОВА, Б.Г. ИСАЕВА, Д.Е. МҰСАБАЕВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан

БИОСИМИЛЯР ИНФЛИКСИМАБ – ФЛАММЭГИСПЕН ЕМДЕУ АЯСЫНДАҒЫ АНКИЛОЗДАУШЫ СПОНДИЛИТТИҢ КЛИНИКАЛЫҚ КӨРІНІСІНІҢ ДИНАМИКАСЫ

ASAS кеңесіне сәйкес белсенділігі жоғары AC науқастарына және стандартты терапия көмек бермеген AC науқастарына анти-ФНО терапия тағайындалуы қажет. Алғашқы ФНО- α ингибиторларының бірі инфликсимаб болды. Қазақстанда инфликсимаб биосимиляры – Фламмэгис тіркелген және қолдануға рұқсат берілген.

Мақсаты. AC науқастарында инфликсимаб биосимиляры – Фламмэгистің нәтижелілігін және қабылдануын бағалау.

Материал және әдістері. Бақылауда әр түрлі аксиальдыдан тыс көріністерімен (артрит, энтезит, дактилит, увеит, псориаз, нефропатия) 14 AC науқастары болды (13 – ер, 1 – әйел). Науқастардың орташа жасы 33,5 жас болды (19-дан 52 жасқа дейін). 13 науқаста ауру анамнезі – 5 жылдан көп. BASDAI бойынша жоғары белсенділік (4-тен жоғары) 13 науқаста анықталды (93%). 1 науқаста BASDAI бойынша белсенділігі төмен болды, бұл науқаста Фламмэгис тағайындауға себеп жиі рецидивтеуші екі жақты увеит болды. Фламмэгиспен терапия 3 мг/кг доза-сында терапияның басынан 0, 2 және 6 апталарында жүргізілді. Емнің нәтижелілігінің негізгі көрсеткіштері болып препаратты тағайындаудан бұрынғы, 2 ай және Зайдан соң BASDAI және ASDAS Σ тж индекстерінің динамикасы болып табылды.

Нәтижелері және талқылауы. Терапия барысында BASDAI индексінің орташа көрсеткіші 4,58-тен 2,7-ге дейін төмендеді; ASDAS Σ тж – 2,57-тен 1,46 дейін төмендеді. Аксиальдыдан тыс көріністерінің санының азайғанын атап өту қажет, увеит өршуі байқалған жоқ. Ұзақ анамнезі бар 3 науқаста омыртқасында

қимыл-қозғалыс көлемі артты. Жанама әсерлерден мыналар анықталды: тұмау (n=1), кеуде қуысында, іште ауру сезімі (n=1), есекжем (n=1). Бақылау барысында айтарлықтай жанама әсері байқалмады.

Қорытынды. Инфликсимаб биосимиляры – Фламмэгисті AC науқастарын емдеуде қолдану терапияны жақсы көтере отырып, аурудың клиникалық лабораторлық белсенділігінің төмендеуіне қол жеткізді.

Негізгі сөздер: анкилоздаушы спондилит, Фламмэгис, белсенділік динамикасы, тиімділігі.

S U M M A R Y

D.S. DILMANOVA, B.G. ISSAEVA, D.E. MYSABAYEVA

Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c., Kazakhstan

DYNAMICS OF CLINICAL INDICATORS OF ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING TREATMENT BY BIOSIMILAR INFLIXIMAB – FLAMMEGIS

According to the recommendation of ASAS, AS patients with high disease activity and inefficiency of the previous standard therapy prescribed anti-TNF therapy. One of the first TNF- α inhibitor was infliximab. In Kazakhstan registered and approved for use biosimilar infliximab – Flammegis.

Objective. To evaluate the effectiveness and tolerance of biosimilar infliximab – Flammegis in patients with AS.

Material and methods. 14 patients (13 males, 1 female) diagnosed with different extra-axial manifestations AS were followed up (arthritis, enthesitis, dactylitis, uveitis, psoriasis, nephropathy). Mean age of patients was 33,5 years (from 19 to 52 years). In 13 patients with a history of the disease more than 5 years. High disease activity according to the BASDAI (more than 4) were observed in 13 patients (93%). 1 patient had low disease activity according to BASDAI, and indication to use of Flammegis in this patient was often recurrent bilateral uveitis. Therapy by Flammegis was carried out at a dose of 3 mg / kg, 0, 2 and 6 week from the start of therapy. The main indicators of the effectiveness of treatment used dynamics of the indices BASDAI and ASDAS Σ before prescribing, after 2 weeks and 3 month of therapy.

Results and discussion. During therapy with the mean value of the index BASDAI decreased from 4,58 to 2,7; index ASDAS Σ was from 2,54 to 1,46. It should be noted reduction of the amount extra-axial manifestations, exacerbation of uveitis were not observed. In 3 patients with long-term history of disease increased volume of motion in their spine. Side effects were: rheum (n=1), chest pain (n=1), urticaria (n=1). During of the observation serious adverse events weren't registered.

Conclusions. Applying of biosimilar infliximab Flammegis in the treatment of patients with AS was permitted get lower of clinical-laboratory activity of disease with good tolerability of preparation.

Key words: ankylosing spondylitis, Flammegis, dynamics of activity, effectiveness.

Для ссылки: Дильманова Д.С., Исаева Б.Г. Мусабаева Д.Е. Динамика клинических показателей анкилозирующего спондилита на фоне лечения биосимиляром инфликсимаба – фламмэгисом // J. Medicina (Almaty). – 2015 г. – N 10 (160). – P. 35-38

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.

Статья принята в печать 26.10.2015 г.