DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-294-300

Применение секукинумаба при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите

И.З. Гайдукова^{1,2}, В.И. Мазуров^{1,2}, О.В. Инамова^{1,2}¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Начиная с 2009 г. используются понятия аксиальных спондилоартритов (аксСпА) и периферических спондилоартритов (пСпА), при этом выделяют рентгенологический фенотип (р-аксСпА) и нерентгенологический фенотип (нр-аксСпА). В настоящий момент лечение нр-аксСпА проводится так же, как и лечение р-аксСпА. Вместе с тем очевидно, что нр-аксСпА отличается большей гетерогенностью, чем рентгенологический, что может определять особенности тактики ведения пациентов. Авторы привели 2 клинических наблюдения, в которых продемонстрировали возможность достижения стойкой, в том числе безлекарственной, ремиссии при раннем (менее 6 мес. от момента появления первых симптомов заболевания) применении секукинумаба у пациентов с нр-аксСпА. Подробно представлены клинические, лабораторные и рентгенологические данные двух пациентов, отвечающих критериям Международного общества по изучению спондилоартритов. Описанные в настоящей работе клинические наблюдения представляют значительный интерес для практикующих врачей, поскольку являются первым опытом применения данного лекарственного средства у пациентов с нр-аксСпА вне клинических исследований и могут стать частью того клинического опыта, который будет положен в основу дальнейшего изучения нр-аксСпА с последующей разработкой отдельных клинических рекомендаций по лечению данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аксиальный спондилоартрит, нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, секукинумаб, раннее лечение, ремиссия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В. Применение секукинумаба при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(5):294–300. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-294-300.

Secukinumab for non-radiographic axial spondyloarthritis

I.Z. Gaydukova^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation²Clinical Rheumatological Hospital No. 25, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Since 2009, the concepts of axial spondyloarthritis (axSpA) and peripheral spondyloarthritis (pSpA) have been used, while the radiographic phenotype (r-axSpA) and the non-radiographic phenotype (nr-axSpA) are distinguished. Nowadays, the treatment of nr-axSpA is carried out in the same way as r-axSpA. At the same time, it is obvious that nr-axSpA is more heterogeneous than radiographic, which can determine the peculiarities of patient management tactics. The authors cited 2 clinical cases in which they demonstrated the possibility of achieving persistent drug-free remission at an early (less than 6 months from the first occurrence of disease signs) use of secukinumab in patients with nr-axSpA. The clinical, laboratory and radiological data of two patients meeting the criteria of the SpondyloArthritis International Society are presented in detail. The clinical cases described in this paper are of considerable interest to practitioners since they present the first experience of using this drug in patients with nr-axSpA outside the clinical studies. Also, they can become a part of the clinical experience that will form the basis for further nr-axSpA study with the subsequent development of individual clinical recommendations for the treatment of this disease.

KEYWORDS: axial spondyloarthritis, non-radiographic axial spondyloarthritis, secukinumab, early treatment, remission.

FOR CITATION: Gaydukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V. Secukinumab for non-radiographic axial spondyloarthritis. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(5):294–300 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-294-300.

ВВЕДЕНИЕ

Изменения, произошедшие в понимании этиологии, патогенеза и клинического течения спондилоартритов (СпА), явились одним из значимых событий ревматологии XXI в. [1–3]. Начиная с 2009 г. мировое медицинское сообщество использует понятия аксиальных спондилоартритов (аксСпА) и периферических спондилоартритов (пСпА), причем первые подразделяются на рентгенологический (р-аксСпА) и нерентгенологический (нр-аксСпА) фенотипы. И если р-аксСпА, или болезнь Бехтерева, изучен до-

статочно подробно, то представления о нр-аксСпА скудны и противоречивы, а рекомендации по ведению пациентов с нр-аксСпА заимствованы из рекомендаций по ведению пациентов с р-аксСпА [1–3]. В то же время к 2020 г. стало очевидно, что выборка пациентов с нр-аксСпА представлена разнородной популяцией, состоящей из пациентов с дорентгенологической стадией болезни Бехтерева («будущие пациенты с болезнью Бехтерева») и из пациентов с истинно нерентгенологической формой аксСпА, у которых не происходит трансформации болезни в р-аксСпА даже

при неблагоприятном течении [4]. Не склонные к трансформации в р-аксСпА пациенты с истинно нерентгенологической формой СпА даже при наличии интенсивного болевого синдрома часто показывают низкую лабораторную активность заболевания, чаще принадлежат к женскому полу, реже являются носителями человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA-B27) и хуже отвечают на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли- α (иФНО) [4]. Подобная резистентность к лечению иФНО определила потребность в поиске новых лечебных опций для указанной категории пациентов с нр-аксСпА. Перспективным вариантом подобного лечения явилось применение ингибиторов интерлейкина-17А (иИЛ-17А), которые показали свою эффективность в ходе проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (PREVENT), в том числе у пациентов с низкой выраженностью воспаления (с невысоким или нормальным уровнем С-реактивного белка [СРБ] и/или с отсутствием сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии [МРТ]) [5].

Следует отметить тот факт, что пациенты с нр-аксСпА в целом реже получают генно-инженерную биологическую терапию, чем пациенты с р-аксСпА, что может быть следствием меньшей выраженности у них объективных признаков воспаления и меньшей результативности лечения иФНО. Вместе с тем представляется, что по мере увеличения длительности заболевания вероятность достижения полной ремиссии с торможением структурного прогрессирования изменений осевого скелета значимо уменьшается, даже при применении самых современных генно-инженерных биологических или таргетных препаратов.

Собственный опыт применения секукинумаба у пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом

В данной работе нами представлены 2 клинических наблюдения, демонстрирующих возможность достижения стойкой, в том числе безлекарственной, ремиссии при раннем (менее 6 мес. от момента появления первых симптомов заболевания) применении секукинумаба у пациентов с нр-аксСпА. Оба пациента отвечали критериям аксСпА Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS; 2009, 2011). Оценка активности аксСпА и функционального статуса пациентов проводилась с определением показателей, рекомендованных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (ООО АРР) [6]. Эффективность терапии оценивали путем применения критерия неактивной болезни согласно индексу активности АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) и СРБ – ASDAS_{СРБ} (ASDAS — неактивная болезнь) и путем применения определения и критериев ремиссии Российской группы экспертов по изучению спондилоартритов (ЭксПА) при ООО АРР [7].

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Г. 1997 года рождения, имеющая отягощенную наследственность по аксСпА (аксСпА у матери, тетки и деда по материнской линии). Первый эпизод артрита голеностопного сустава и воспалительных болей в шейном отделе позвоночника наблюдался в возрасте 17 лет и разрешился полностью в течение 2 нед. на фоне приема этори-

коксиба внутрь в дозе 90 мг/сут. Пациентка не обследовалась, к врачу не обращалась.

Повторный эпизод активности заболевания наблюдался в возрасте 18 лет, через 4 мес. после дебюта болезни. Рецидив аксСпА проявился болью воспалительного характера во всех отделах позвоночника, оцениваемой в 7–8 баллов по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Клинически и по данным ультразвукового исследования определялись двусторонний коксит, гонит, энтезиты (Маастрихтский индекс энтезитов [Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES] был равен 6 баллам из максимальных 13 баллов). Было выявлено носительство антигена HLA-B27, уровень СРБ крови не повышался. По данным МРТ крестцово-подвздошных сочленений сакроилиит отсутствовал. Лечение с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (последовательно назначали внутрь таблетки диклофенака натрия по 150 мг/сут в течение 7 дней, затем таблетки эторикоксиба внутрь по 90 мг/сут), глюкокортикоидов (преднизолон внутрь по 10 мг/сут) и метотрексата (по 25 мг 1 р/нед. подкожно) имело неполный положительный эффект в виде уменьшения боли в спине на 1–2 балла по ЧРШ. С 6-й недели от начала обострения болезни (через 5,5 мес. с момента дебюта болезни) пациентке был назначен подкожно раствор секукинумаба (Козэнтикс) в дозе 150 мг 1 р/мес., без инициации (инициация — введение препарата на неделях 0, 1, 2, 3, 4). Эффект от лечения пациентка отметила через 5 дней в виде уменьшения боли в спине, коленных и тазобедренных суставах (достигнут ответ ASAS 20).

Полное разрешение клинической симптоматики наблюдалось через 8 нед. от начала применения секукинумаба, после чего пациентка отменила НПВП, преднизолон и метотрексат — без ухудшения. Через 6 мес. от начала лечения секукинумабом с учетом полной клинико-лабораторной и МРТ-ремиссии (рис. 1) пациентка увеличила интервалы между введениями препарата до 3 мес. Через год лечения на фоне сохраняющейся полной безлекарственной ремиссии с отсутствием изменений по результатам МРТ позвоночника и суставов секукинумаб был отменен. Решение об отмене лечения принято с учетом низкого риска структурного прогрессирования заболевания у пациентки (женский пол, отсутствие рентгенологических форм аксСпА у больных родственников, низкий СРБ и отсутствие сакроилиита по результатам МРТ). В течение 3 лет после отмены лечения у пациентки сохраняется полная безлекарственная ремиссия. Редкие артралгии, возникающие при перемене погоды, купируются приемом НПВП (эторикоксиб внутрь по 90 мг/сут). Полная клинико-лабораторная характеристика пациентки представлена в таблице 1, динамика показателей отражена в таблице 2.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент С. 2001 года рождения, имеющий отягощенную наследственность по аксСпА (анкилозирующий спондилит у отца). Заболевание дебютировало в возрасте 17 лет с появления клинической картины иридоциклита правого глаза, купировавшегося применением капель с дексаметазоном в течение 2 нед. Вовлечение в воспалительный процесс опорно-двигательного аппарата началось в возрасте 18 лет и проявлялось болью воспалительного характера в позвоночнике, оцениваемой в 7–8 баллов по ЧРШ, кокситом, двусторонним ахиллобурситом (MASES равен 2 баллам из 13), повышением уровня СРБ до 7,5 мг/л (нормальные значения

Рис. 1. МРТ-картина крестцово-подвздошных сочленений пациентки Г., демонстрирующая отсутствие признаков активного сакроилиита (А) и структурных изменений крестцово-подвздошных сочленений (В) через 6 мес. от начала лечения

Fig. 1. MRI of the sacroiliac joints of patient G., female, showing no signs of active sacroiliitis (A) and structural changes of the sacroiliac joints (B) after 6 months from the treatment initiation

Рис. 2. Признаки активного сакроилиита справа в виде гиперинтенсивного сигнала подвздошной кости и крестца (выделено) у пациента С.

Fig. 2. Signs of active sacroiliitis on the right in the form of hyperintense signal of the ilium and sacrum (highlighted) in patient C., male

нумаба, после чего пациент отменил преднизолон и метотрексат — без ухудшения. Характеристика пациента представлена в таблице 1. Динамика показателей представлена в таблице 2. По обоюдному решению пациента и врача пациент С. продолжает лечение секукинумабом, несмотря на достигнутую ремиссию, с учетом имеющегося риска обострения заболевания в случае отмены препарата и высокого риска структурного прогрессирования болезни в р-аксСпА. Были приняты во внимание такие факторы риска, как мужской пол, носительство антигена HLA-B27, высокая активность в дебюте болезни, активный сакроилиит по результатам МРТ в дебюте болезни, быстрое прогрессирование анкилозирующего спондилита у отца пациента с формированием «бамбукового позвоночника», полным анкилозом крестцово-подвздошных сочленений и тотальным эндопротезированием обоих тазобедренных суставов в возрасте 28 лет. Прием эторикоксиба пациент С. отменил через год лечения — без ухудшения. Планируется выполнение МРТ крестцово-подвздошных сочленений в динамике для оценки наличия активного сакроилиита и структурных поствоспалительных изменений суставов.

Оба представленных пациента были изначально хорошо информированы о сути своего заболевания и применяли немедикаментозные методы лечения (постоянная лечебная гимнастика, поддержание нормальной массы тела, отказ от курения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей работе случаи являются первым клиническим опытом применения секукинумаба у пациентов с нр-аксСпА вне клинических исследований. Полученные в ходе клинических наблюдений результаты полностью согласуются с результатами исследования PREVENT, в котором был продемонстрирован клинический, лабораторный и МРТ-эффекты секукинумаба при нр-аксСпА, в том числе у пациентов с низким уровнем СРБ или отсутствием воспаления по результатам МРТ крестцово-подвздошных сочленений [5]. Известно, что по-

составляют 0–5 мг/л). При обследовании выявлено носительство антигена HLA-B27, при МРТ крестцово-подвздошных сочленений выявлен сакроилиит справа (рис. 2).

Лечение с применением НПВП (последовательно назначали внутрь диклофенак натрия по 150 мг/сут в течение 10 дней, затем эторикоксиб внутрь по 90 мг/сут), глюкокортикоидов (преднизолон внутрь по 10–20 мг/сут) и метотрексата (по 25 мг 1 р/нед. подкожно) имело неполный положительный эффект в виде уменьшения боли в спине на 2–3 балла по ЧРШ. Через 4 мес. с момента вовлечения опорно-двигательного аппарата пациенту был назначен подкожно раствор секукинумаба (Козэнтикс) в дозе 150 мг 1 р/мес. с 5-й недели после инициации. Эффект от лечения пациент отметил через 21 день в виде уменьшения боли в спине и тазобедренных суставах, исчезновения ахиллобурсита.

Полное разрешение клинической симптоматики наблюдалось через 12 нед. от начала применения секуки-

Таблица 1. Характеристика пациентов до и после проведения генно-инженерной биологической терапии
Table 1. Characteristics of patients before and after genetic engineering biological therapy

Параметр / Parameter	Пациент 1 / Patient 1	Пациент 2 / Patient 2
Пол / Gender	Женский / Female	Мужской / Male
Возраст в момент начала любых симптомов нр-аксСпА, лет Age at the onset of any nr-axSpA signs, years	17	17
Возраст в момент появления симптомов поражения опорно-двигательного аппарата, лет Age at the occurrence of signs concerning the damage to the musculoskeletal system, years	17	18
Отягощенная наследственность по спондилоартритам / Burdened heredity of spondyloarthritis	Да / Yes	Да / Yes
HLA-B27 антиген / HLA-B27 antigen	Обнаружен / Detected	Обнаружен / Detected
Внескелетные проявления / Extra-skeletal manifestations	Нет / No	Да (в анамнезе иридоциклит правого глаза) Yes (iritidocyclitis of the right eye in the anamnesis)
Эффект от НПВП / NSAIDs effect	Неполный / Incomplete	Неполный / Incomplete
Эффект от глюкокортикоидов / Glucocorticoids effect	Неполный / Incomplete	Неполный / Incomplete
Эффект от метотрексата / Methotrexate effect	Неполный / Incomplete	Неполный / Incomplete
Время появления клинически значимого эффекта (достижение ответа ASAS20) после первой инъекции секукинумаба / The occurrence time of a clinically significant effect (achieving an ASAS20 response) after the first secukinumab injection	5 дней / 5 days	21 день / 21 days
Время достижения критериев неактивной болезни (индекс активности ASDAS ≤ 1.3) Time of achievement the criteria of inactive disease (ASDAS activity index ≤ 1.3)	8 нед. / 8 weeks	12 нед. / 12 weeks
Соответствие критериям ремиссии аксСпА группы ЭкСпА через год лечения Compliance with the criteria for remission of axSpA (axSpA group) after a year of treatment	Достигнуто / Achieved	Достигнуто / Achieved
Продолжение безлекарственного периода после инициации терапии Continuation of the drug-free period after therapy initiation	3 года / 3 years	Безлекарственная ремиссия не достигнута Drug-free remission was not achieved

добные пациенты с нр-аксСпА со слабовыраженным воспалением чаще, чем пациенты с объективными признаками воспаления высокой градации, оказываются резистентными к НПВП и/или иФНО [4]. Указанные пациенты имеют выраженный болевой синдром, несмотря на меньшую склонность к структурному прогрессированию, и являются сложными для лечения [4]. Исследование PREVENT доказало, что секукинумаб может быть эффективным у пациентов как при применении иницирующей нагрузочной дозы препарата, так и без инициации [5]. Также показано, что секукинумаб при аксСпА эффективен и у пациентов, которые не отвечали на иФНО. С учетом высокого риска неудачи при применении иФНО ввиду отсутствия воспаления высокой градации у представленных нами пациентов мы в качестве препарата первой линии применили иИЛ-17А (секукинумаб), что позволило добиться оценки ASDAS – неактивная болезнь и клинико-лабораторной ремиссии согласно рекомендациям ЭкСпА у обоих пациентов с восстановлением функции опорно-двигательного аппарата.

Применение секукинумаба как препарата первой линии генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) тоже является особенностью представленных случаев и согласуется с рекомендациями группы ЭкСпА при АРР [8].

Настоящая работа заслуживает внимания еще и потому, что в ней представлены клинические случаи, в кото-

рых при сопоставимом возрасте дебюта аксСпА, при отягощенной наследственности и носительстве HLA-B27 прогноз развития заболевания у пациентов разных видов разных фенотипов нр-аксСпА. Пациент мужского пола – носитель антигена HLA-B27 с активным сакроилиитом имеет высокий риск прогрессирования в анкилозирующий спондилит с тяжелыми структурными изменениями, как и его отец [4, 8]. В этой связи у пациента применена схема лечения с инициацией (применение иницирующей схемы способствует наиболее быстрому появлению первого эффекта от лечения) и не планируется отказ от лечения на фоне ремиссии [5]. Указанный пациент, по нашему мнению, представляет когорту пациентов с нр-аксСпА – «будущих пациентов с болезнью Бехтерева» [4], а примененный нами подход, с учетом данных по торможению иИЛ-17А структурных изменений аксиального скелета, может быть способом предотвращения прогрессирования болезни [9, 10]. Раннее начало интенсивной ГИБТ может способствовать профилактике прогрессирования болезни.

Пациентка женского пола, с учетом особенностей ее наследственности, отсутствия значимого повышения СРБ и активного сакроилиита, отнесена нами к пациентам с «истинным» нр-аксСпА [4], что определило лечение секукинумабом без инициации и отмену лечения после разрешения клинической картины. В случае рецидива

Таблица 2. Динамика проявлений заболевания до и через 1 год после применения генно-инженерной биологической терапии**Table 2.** Dynamics of the disease manifestations before and 1 year after GIBT in patients

Параметр / Parameter		Пациент 1 / Patient 1	Пациент 2 / Patient 2
Артрит / Arthritis	До / Before	Да (ЧБС 6/ЧПС 4) / Yes (TJC 6/SJC 4)	Да (ЧБС 2/ЧПС 0) / Yes (TJC 2/SJC 0)
	После / After	Нет / No	Нет / No
Коксит / Coxitis	До / Before	Да / Yes	Да / Yes
	После / After	Нет / No	Нет / No
МРТ-сакроилиит согласно определению ASAS MRI-sacroiliitis according to the ASAS definition	До / Before	Нет / No	Сакроилиит справа / Sacroiliitis on the right
	После / After	Нет / No	Неизвестно / Unknown
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	До / Before	3,3	7,6
	После / After	Нормальный / Normal	Нормальный / Normal
ASDAS _{СРБ} / ASDAS _{CRP}	До / Before	3,87	3,55
	После / After	0	0
BASFI, баллов / BASFI, score	До / Before	5,16	8
	После / After	0	0
Боль в спине, баллов Back pain, score	До / Before	7–8	7–8
	После / After	0	0
MASES, баллов / MASES, score	До / Before	6	2
	После / After	0	0

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов из 44; ЧПС — число припухших суставов из 44; ASDAS_{СРБ} — индекс активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), рассчитываемый с применением значений С-реактивного белка; BASFI — Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Note. TJC — tender joint count out of 44; SJC — swollen joint count out of 44; ASDAS-CRP — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, calculated on the basis of C-reactive protein; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

заболевания мы рассчитываем возобновить лечение секукинумабом с учетом низкой иммуногенности примененного препарата.

Таким образом, мы представили клинические наблюдения, подтверждающие возможность успешного раннего лечения нр-аксСпА с применением секукинумаба в качестве первого генно-инженерного биологического препарата у пациентов с разными фенотипами нр-аксСпА.

Указанные наблюдения не могут быть основанием для глобальных выводов, но могут стать частью того клинического опыта, который будет положен в основу изучения нр-аксСпА с дальнейшим созданием отдельных клинических рекомендаций по лечению нр-аксСпА [11]. Применяемое в настоящий момент заимствование подходов из рекомендаций для пациентов с р-аксСпА представляется оправданным с учетом того, что в настоящий момент идет первичное накопление знаний в области нр-аксСпА. Началом эры нр-аксСпА можно считать 2009 г., когда впервые были сформулированы критерии аксиальных спондилоартритов, признающие необязательной рентгенологическую верификацию сакроилиита и обозначившие наличие «клинического рукава» диагностики аксиальных спондилоартритов [11]. Однако с учетом высокой значимости проблемы нр-аксСпА следует ожидать быстрого увеличения научной базы, которая послужит формированию основанных на доказательствах рекомендаций по лечению

нр-аксСпА [11]. В представленной работе продемонстрирована возможность быстрого достижения неактивной фазы болезни с восстановлением функций опорно-двигательного аппарата на фоне раннего (до 6 мес. от момента появления первых симптомов) лечения нр-аксСпА секукинумабом у пациентов с разными клиническими фенотипами болезни.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Новартис» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

The technical edition is supported by Novartis.

Литература

1. Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В. и др. Спондилоартриты: изменения в терминологии, классификации и диагностических подходах — от В.М. Бехтерева до наших дней. Терапия. 2019;5(34):118–130. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.118-130.
2. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
3. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84–88. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208.

4. Hebeisen M., Micheroli R., Scherer A. et al. Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis and the impact of classification as nonradiographic versus radiographic disease: Data from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230268. DOI: 10.1371/journal.pone.0230268.
5. Deodhar A., Blanco R., Dokoupilová E. et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):110–120. DOI: 10.1002/art.41477.
6. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–350. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-344-350.
7. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Коротаева Т.В. и др. Ремиссия при аксиальных спондилоартритах — определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):10–14. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-10-14.
8. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-474-484.
9. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859–868. DOI: 10.1093/rheumatology/key375.
10. Protopopov M., Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):525–533. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1477591.
11. Deodhar A., Strand V., Kay J., Braun J. The term ‘non-radiographic axial spondyloarthritis’ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):791–794. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208852.

References

1. Gaidukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V. et al. Spondyloarthritis: changes in terminology, classification and diagnostic approaches — from V.M. Bekhterev to the present day. *Terapiya*. 2019;5(34):118–130 (in Russ.). DOI: 10.18565 / therapy.2019.8.118-130.
2. Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. About the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657–660 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
3. Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):84–88 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208.
4. Hebeisen M., Micheroli R., Scherer A. et al. Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis and the impact of classification as nonradiographic versus radiographic disease: Data from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230268. DOI: 10.1371/journal.pone.0230268.
5. Deodhar A., Blanco R., Dokoupilová E. et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):110–120. DOI: 10.1002/art.41477.

6. Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A. et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344–350 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-344-350.
7. Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Korotaeva T.V. et al. Remission in axial spondyloarthritis — definition and assessment tools (recommendations of the Expert group for the study of spondyloarthritis at the All-Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia"). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):10–14 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-10-14.
8. Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Expert Group for the Study of Spondyloarthritis at the All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(5):474–484 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-474-484.
9. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859–868. DOI: 10.1093/rheumatology/key375.
10. Protopopov M., Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):525–533. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1477591.
11. Deodhar A., Strand V., Kay J., Braun J. The term ‘non-radiographic axial spondyloarthritis’ is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):791–794. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208852.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гайдукова Инна Зурабиевна — д.м.н., заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; руководитель центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

Инамова Оксана Владимировна — к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30; заместитель директора НИИ ревматологии, ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

Контактная информация: Гайдукова Инна Зурабиевна, e-mail: ubp1976@list.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.07.2021.

Поступила после рецензирования 05.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Inna Z. Gaydukova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Saint Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

Vadim I. Mazurov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Scientific Consultant, Director of the Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary

Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; Head of the Center of Autoimmune Diseases, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Saint Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

Oksana V. Inamova — C. Sc. (Med.), Chief Officer of Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Saint Petersburg, 190068, Russian Federation; Head of the Research Institute of Rheumatology, Assistant Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

Contact information: Inna Z. Gaydukova, e-mail: ubp1976@list.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.07.2021.

Revised 05.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

5 ЛЕТ

ВМЕСТЕ С ВАМИ*

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ АС И ПСА ПО МНЕНИЮ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ^{1,2}

- Торможение структурного прогрессирования^{†,‡} при АС³ и ПсА⁴
- Стабильный и клинически значимый[#] ответ при аксСпА^{5,9} и ПсА⁶
- Благоприятный профиль безопасности^{7,8}
- Теперь зарегистрирован для лечения нр-аксСпА!¹

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС. Секукинумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. РУ ЛП-003715. Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл РУ ЛП-003780. **Примечание для врача:** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** • Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени • у взрослых пациентов, которым показана системная терапия • у детей и подростков в возрасте старше 6 лет, которым показана системная терапия • Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами • Лечение аксиального спондилоартрита у взрослых пациентов с объективными признаками воспаления. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени. Взрослые пациенты, которым показана системная терапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Дети и подростки в возрасте 6 лет и старше, которым показана системная терапия: рекомендуемую дозу рассчитывают исходя из массы тела и вводят в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим еженедельным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждую дозу 150 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг. Лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится еженедельно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Лечение активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита: рекомендуемая доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим еженедельным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам/препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 6 лет по показаниям псориаза; возраст младше 18 лет по другим показаниям в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. **Особые указания и меры предосторожности.** • Инфекции: следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. • Вспалительные заболевания кишечника: следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в активной фазе на фоне лечения препаратом Козэнтикс. • Реакции гиперчувствительности. В клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. • Поскольку сырьем для производства препарата Козэнтикс является культуральная среда, содержащая производные животного происхождения, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной непереносимостью белков животного происхождения. • Вакцинация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. Перед началом терапии препаратом у детей следует провести вакцинацию согласно одобренному календарю прививок. • Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (> 10%) инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10%) герпетическая инфекция полости рта, ринит, диарея, оральный кандидоз, частота неизвестна: кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%) кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, нарывы, опит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у взрослых пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и метотрексатом (субстратом изофермента CYP 3A4). Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом и/или глюкокортикоидами при их одновременном применении у пациентов с артритом (включая псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит). **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Новartis Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, раствор для подкожного введения. Все стадии производства: Новartis Фарма Штайн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. **Раствор для подкожного введения.** Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества. Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИТЕЛЬСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИТЕЛЬСКИЙ»), Россия.

АС - анкилозирующий спондилит, ПСА - псориатический артрит, аксСпА - аксиальный спондилоартрит, нр-аксСпА - нерентгенологический аксиальный спондилоартрит.

* Регистрационное удостоверение ЛП-003715 от 07.07.2016. ** На территории РФ, www.grls.ru, доступ 07.04.2021. † Отсутствие прогрессии структурных повреждений при АС определялось как изменение модифицированного индекса mSASS с 0,2 на 28-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали подкожную дозу секукинумаба внутривенно с последующим подкожным введением. ‡ Отсутствие прогрессии структурных повреждений при ПСА определялось как изменение модифицированного индекса mTSS с 0,5 на 24-й неделе по сравнению с исходным. Данные по общей популяции, пациенты получали секукинумаб подкожно. # В АС по критериям ASAS20, ASAS40, а ТРА по критериям ACR20, ACR50.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс. РУ ЛП-003715. 2. Науко-практический ревматолог. 2017;9(5):476-484; 3. Braun J et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>; Last accessed on 17.01.2018. 4. Mease P et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):890-897. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687. 5. Baraliakos X et al. RMD Open. 2019;5(2):e01005. 6. Mease PJ et al. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-in-psoriatic-arthritis-final-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/>. 7. Andreas Korbier et al. Drugs Aging (2018), 35:135-144. 8. Peter CM, van de Kerkhof et al. J Am Acad Dermatol. 2016;75:83-98. 9. Deodhar, A. et Arthritis Rheumatol, 73: 110-120. <https://doi.org/10.1002/art.14177>.

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий