

Лечение больных анкилозирующим спондилитом — данные реальной клинической практики

Академик РАН В.И. Мазуров, Е.А. Василенко, к.м.н. Е.А. Трофимов, А.М. Дадалова, Р.Р. Самигуллина, д.м.н. И.З. Гайдукова

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность и безопасность голимумаба в терапии больных активным аксиальным спондилоартритом с рентгенологическими изменениями (р-аксСпА).

Материал и методы: в работе представлены результаты выполнения «Программы мониторинга активности, функционального статуса и коморбидности у пациентов с аксиальными спондилоартритами Северо-Западного федерального округа (ЛАДОГА)». В статистический анализ включены 40 больных р-аксСпА и высокой активностью заболевания, получающих терапию голимумабом в дозе 50 мг 1 р./мес. (28 дней) в течение 24 нед. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), для общей оценки пациентом своего здоровья — визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), для оценки функционального статуса — индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Результаты исследования: через 6 мес. после начала терапии голимумабом индекс ASDAS-СРБ снизился до $1,63 \pm 0,66$. После 6 мес. непрерывной терапии голимумабом низкая активность заболевания ($ASDAS < 1,3$) достигнута у 12 пациентов (30%). Средняя активность ($ASDAS 1,3–2,1$) сохранялась у 16 пациентов. У всех пациентов в данной группе отмечалось снижение активности заболевания: исходно $ASDAS$ составлял $2,6 \pm 0,63$, а через 6 мес. от начала терапии — $1,78 \pm 0,31$. Высокая активность заболевания ($ASDAS > 2,1$) сохранялась у 10 пациентов (25%). Пациенты, у которых голимумаб применялся вторым или третьим по счету генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), продемонстрировали меньший эффект ($ASDAS$ в начале терапии — $2,85 \pm 0,87$, через 6 мес. — $1,84 \pm 0,34$). Если голимумаб был первым ГИБП, назначавшимся больному, то $ASDAS$ в начале терапии составлял $3,1 \pm 1,1$, а через 24 нед. — $1,46 \pm 0,2$.

Заключение: в случае неэффективности или непереносимости НПВП — препаратов первого выбора в терапии больных р-аксСпА альтернативой служат ингибиторы ФНО α . Пациентам, у которых отсутствует эффект от применения других ингибиторов ФНО α , можно рекомендовать голимумаб.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими изменениями, терапия, НПВП, ингибиторы ФНО α , голимумаб.

Для цитирования: Мазуров В.И., Василенко Е.А., Трофимов Е.А. и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом — данные реальной клинической практики. РМЖ. 2019;12:37–40.

ABSTRACT

Treatment of patients with ankylosing spondylitis — real clinical practice

V.I. Mazurova, E.A. Vasilenko, E.A. Trofimov, A.M. Dadalova, R.R. Samigullina, I.Z. Gaydukova

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Aim: to determine the efficacy and safety of therapy with golimumab in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (r-AxSpA).

Patients and Methods: the article presents the results of the Monitoring program on activity, functional state and comorbidity in patients with AxSpA of the North-Western Federal district (LADOGA). The statistical assay included 40 patients with r-AxSpA of high activity and receiving therapy with golimumab at a dosage of 50 mg once a month for 24 weeks. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) indices were used to determine the disease activity, the overall assessment of the patient's health on a visual-analogue scale (VAS); the BASFI index (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) was used to assess the functional state.

Results: the ASDAS index decreased to 1.63 ± 0.66 units 6 months after the beginning of therapy with golimumab. Low disease activity ($ASDAS < 1.3$) was achieved in 12 patients (30%). Average activity ($ASDAS 1.3–2.1$) preserved in 16 patients. There was a decrease in the disease activity in this group: initially, ASDAS was 2.6 ± 0.63 , and after 6 months from the beginning of therapy — 1.78 ± 0.31 . High disease activity ($ASDAS > 2.1$) persisted in 10 patients (25%). There was a less effective result in patients in whom golimumab is the second or third GEBD ($ASDAS$ at the beginning of therapy — 2.85 ± 0.87 , after 6 months — 1.84 ± 0.34). If golimumab was the first GEBD, then $ASDAS$ at the beginning of therapy was 3.1 ± 1.1 , and after 24 weeks — 1.46 ± 0.2 .

Conclusion: in case of NSAIDs ineffectiveness or intolerance, which are the first-line agents in therapy for patients with AxSpA, the alternative way is the TNF α inhibitors. Patients who have not experienced the effect of other TNF α inhibitors can be recommended therapy with golimumab.

Keywords: radiographic axial spondyloarthritis, therapy, NSAIDs, TNF α inhibitors, golimumab.

For citation: Mazurova V.I., Vasilenko E.A., Trofimov E.A. et al. Treatment of patients with ankylosing spondylitis — real clinical practice. RMJ. 2019;12:37–40.

ВВЕДЕНИЕ

Аксиальный спондилоартрит с рентгенологическими изменениями (р-аксСпА, син.: анкилозирующий спондилит) — это хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных сочленений и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов (М45.0 по МКБ X пересмотра) [1]. Распространенность р-аксСпА в разных странах составляет 9–30 случаев на 10 000 населения [2]. Этиология заболевания до сих пор остается неизвестной. В происхождении р-аксСпА большое значение придается генетическим факторам, в частности антигену гистосовместимости HLA-B27, который встречается у 90–95% больных, примерно у 20–30% их родственников и лишь у 7–8% лиц в общей популяции. Обсуждается роль инфекционных факторов в развитии этого заболевания [3].

Основная цель лечения больных р-аксСпА — максимальное улучшение качества жизни посредством купирования и уменьшения боли, скованности и утомляемости, улучшения или стабилизации функциональных возможностей, предотвращения или замедления структурных повреждений [1]. Желательно достижение клинико-лабораторной и магнитно-резонансной ремиссии без воспалительного структурного прогрессирования.

К лекарственным средствам, которые рекомендованы для достижения низкой активности или ремиссии р-аксСпА, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, глюкокортикостероиды (локально), ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 17А.

Следует отметить, что достижение цели лечения р-аксСпА значительно затруднено ввиду выраженного полиморфизма клинической картины заболевания (включает спондилит, сакроилиит, артрит, энтезит, внескелетные проявления, из которых наиболее часто встречается увеит), а также ввиду частых мультиморбидных состояний [2].

Препараты, рекомендованные для лечения р-аксСпА, показали высокую клиническую и лабораторную безопасность в ходе контролируемых клинических исследований. Однако эффективность и безопасность препаратов в реальной клинической практике может отличаться от таковой в клинических исследованиях, т. к. в реальной практике по сравнению с клиническими исследованиями значительно чаще встречается мультиморбидность.

Цель настоящего исследования — определить эффективность и безопасность терапии голимумабом в реальной клинической практике у больных активным р-аксСпА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В работе представлены результаты выполнения «Программы мониторинга активности, функционального статуса и коморбидности у пациентов с аксиальными спондилоартритами Северо-Западного федерального округа (ЛАДОГА)», регистрация в ЕГИСУ АААА-А17-117100370030-9 от 03.10.2017. В статистический анализ включены 40 пациентов с р-аксСпА (соответственно критериям ASAS от 2009 г.), имеющих достоверный сакроилиит, получающих терапию голимумабом в дозе 50 мг 1 р./мес. (т. е. 28 дней) подкожно в течение

24 нед. Программа не предусматривает коррекцию схемы лечения, терапию назначает лечащий врач.

Этические аспекты. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в Программе. Все данные пациентов обрабатывались в обезличенном виде. Программа одобрена комитетом по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Анализ активности болезни и коморбидности. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [4, 5], для общей оценки пациентом своего здоровья — визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), для оценки функционального статуса — индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). С-реактивный белок (СРБ) определяли высокочувствительным методом.

Коморбидность больных оценивали с помощью кумулятивного индекса (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) по Miller [6].

Статистический анализ проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. При распределении признаков, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При распределении данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в регистр (до получения пациентом первой дозы голимумаба) представлена в таблице 1.

У всех пациентов до терапии голимумабом отмечалась высокая активность заболевания (см. табл. 1). Через 6 мес. после начала терапии голимумабом индекс ASDAS-СРБ снизился до $1,63 \pm 0,66$ у. е. После 6 мес. непрерывной терапии голимумабом низкая активность заболевания ($ASDAS < 1,3$) была достигнута у 12 пациентов (30%), из которых «бионаивными» являлись 10 человек (83,3% от числа достигших ремиссии и 25% от общего количества пациентов).

Средняя активность ($ASDAS 1,3-2,1$) сохранялась у 16 пациентов. У всех пациентов в данной группе отмечалось снижение активности заболевания: исходно $ASDAS$ составлял $2,6 \pm 0,63$, а через 6 мес. от начала терапии — $1,78 \pm 0,31$.

Высокая активность заболевания ($ASDAS > 2,1$) сохранялась у 10 пациентов (25%). У всех пациентов данной группы голимумаб являлся как минимум вторым по счету ингибитором ФНО α .

Данные таблицы 2 отражают динамику показателей воспалительной активности р-аксСпА на фоне лечения голимумабом. Достоверное снижение показателей отмечалось уже к 6-му мес. наблюдения, и в дальнейшем снижение продолжалось. Эта динамика показателей высокодостоверна ($p < 0,01$), т. к. последующие значения заметно отличаются от исходных.

Пациенты, у которых голимумаб был вторым или третьим ГИБП, продемонстрировали меньший эффект ($ASDAS$

Таблица 1. Клиническая характеристика 40 пациентов перед получением голимумаба по поводу р-аксСпА

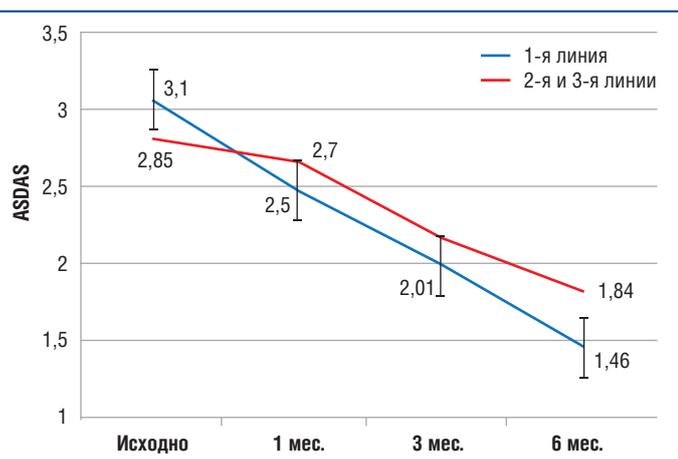
Показатель	Значение
Возраст, лет	40,5 [32; 52]
Мужчины	27 (67,5%)
СРБ, мг/л	15,9 [4,79; 38,95]
Относительное число пациентов с повышенным СРБ, %	77,5%
СОЭ, мм/ч	26 [10; 42]
Относительное число пациентов с СОЭ более 45 мм/ч, %	75%
Суммарная оценка боли (по ВАШ), мм	72 [60;90]
Длительность симптомов р-аксСпА, лет	8 [6;12,5]
Индекс ASDAS-СРБ, у. е.	2,8±0,94 [1,2;1,4]
Внеаксиальные проявления, п (%)	25 (62,5)
Последовательное применение 2 и более НПВП в анамнезе, п (%)	40 (100)
Сульфасалазин 1–3 г/сут, п (%)	9 (22,5)
Метотрексат 15–25 мг/нед., п (%)	4 (10)
Применение голимумаба в качестве первого ГИБП, %	57
Неэффективность одного ГИБП до назначения голимумаба, %	32,5
Неэффективность 2 и более ГИБП до назначения голимумаба, %	10

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности р-аксСпА, рассчитанный с применением СРБ; ГИБП – генно-инженерный биологический препарат.

Таблица 2. Динамика основных показателей активности р-аксСпА на фоне лечения голимумабом

Показатель	Исходно	Через 12 нед.	Через 24 нед.
ASDAS	2,73±0,52	1,63±0,81*	1,04±0,7*
СРБ, мг/л	25,84±28,47	7,61±10,95*	2,29±1,81*
СОЭ, мм/ч	28,03±18,48	13,6±14,55	13±9,48*
ЧБС	5,06±3,8	1,92±2,57*	1,67±1,48*
Оценка боли по ВАШ боли, мм	69,01±22,42	39,68±18,39*	32,6±13,2*

Примечание. * $p < 0,01$ для различий с исходным значением; ЧБС – число болезненных суставов.

**Рис. 1.** Динамика активности заболевания по индексу ASDAS-СРБ у больных р-аксСпА, получавших голимумаб

в начале терапии – $2,85 \pm 0,87$, через 6 мес. – $1,84 \pm 0,34$). Если голимумаб был первым применяемым ГИБП, то ASDAS в начале терапии составлял $3,1 \pm 1,1$, а через 24 нед. – $1,46 \pm 0,2$ (рис. 1).

У пациентов, не достигших низкой активности заболевания, вторичный остеоартрит наблюдался в 60% случаев, сахарный диабет – в 10%, гиперурикемия выявлена в 7% случаев, артериальная гипертензия – в 17%. В ходе обследования не отмечено ни одного пациента без сопутствующей патологии. При оценке кумулятивного индекса коморбидности CIRS-G (по Miller) у всех пациентов было обнаружено как минимум два сопутствующих заболевания (табл. 3).

Чаще всего патология была связана с органами зрения (42,5%), в т. ч. со снижением уровня остроты зрения в связи с увеитами, перенесенными до начала терапии ГИБП. У пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания, выявлено снижение индекса CIRS-G (по Miller). Купирование анемии, хронического воспаления отмечено у 14 пациентов, нормализация показателей артериального давления – у 9, нормализация функциональных показателей по суставному статусу – у 40, улучшение остроты зрения – у 3, купирование симптомов депрессии – у 1, купирование симптомов гастрита и ГЭРБ – у 6.

Среди коморбидных заболеваний при р-аксСпА выделяют патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с длительным приемом НПВП [7–10]. В нашем исследовании частота патологии ЖКТ составляла 17,5%. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии в 40% случаев выявлен хронический поверхностный гастродуоденит, в 13% – эрозии слизистой оболочки желудка, в 5% – рубцовая деформация стенок желудка или двенадцатиперстной кишки. Существенных различий в частоте патологии ЖКТ у больных, принимавших селективные и неселективные НПВП, не выявлено. Желудочно-кишечных кровотечений не зарегистрировано. На фоне терапии голимумабом 32 пациентам (80%) удалось снизить дозировку и кратность приема НПВП.

При оценке индексов риска возникновения значимых сердечно-сосудистых событий выявлено, что среднее значение SCORE у обследованных пациентов старше 40 лет составляло $2,82 \pm 2,81$ [0,28; 3,75]. Максимальные параметры SCORE (22,43%) отмечались у пациента 60 лет с длительным анамнезом гипертонической болезни и стажем курения более 20 лет. На фоне терапии голимумабом

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от количества пораженных органов и систем с применением индекса коморбидности CIRS-G (по Miller) до назначения терапии и через 24 нед. от начала терапии

Количество пораженных систем и органов	Количество пациентов до начала терапии, п (%)	Количество пациентов через 24 нед. от начала терапии, п (%)
2	4 (10)	6 (15)
3	9 (22,5)	12 (30)
4	6 (15)	8 (20)
5	10 (25)	6 (15)
6	4 (10)	3 (7,5)
7	5 (12,5)	5 (12,5)
8	2 (5)	0 (0)

достигнут хороший клинико-лабораторный ответ — снижение уровня ASDAS-СРБ до 1,6 (исходно ASDAS составил 8,7).

Согласно современным рекомендациям по лечению р-аксСпА целью терапии является снижение активности заболевания и достижение клинико-лабораторной ремиссии. Терапия первой линии включает в себя НПВП, назначение которых опирается на определенные принципы:

- НПВП являются препаратами первой линии у больных р-аксСпА;
- НПВП вызывают замедление рентгенологического прогрессирования поражения связочного аппарата позвоночника и должны применяться длительно, в некоторых случаях — пожизненно;
- р-аксСпА является, вероятно, единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме дорогостоящего лечения ингибиторами ФНО α ; при этом заболевании к НПВП необходимо относиться как к базисным противовоспалительным препаратам;
- при назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Главной целью терапии р-аксСпА исходя из концепции treat to target (лечение до достижения поставленной цели) является достижение стойкой ремиссии заболевания, основным критерием которой считается достоверное снижение клинической и лабораторно-инструментальной активности [11, 12]. Последние десятилетия в ревматологии ознаменовались активным внедрением в клиническую практику ГИБП, действие которых направлено на специфические звенья патогенеза ревматических заболеваний. Появление этого вида терапии расширило возможности лечения и в значительной степени способствовало пересмотру тактики ведения больных р-аксСпА [13].

Введение в лечебную практику ГИБП стало революционным, поскольку привело к беспрецедентному улучшению не только клинической симптоматики р-аксСпА, но и сдерживало рентгенологические признаки прогрессирования, способствовало существенному улучшению функций суставов и уменьшению смертности. Голимумаб — последний ингибитор ФНО α , зарегистрированный в мире и в России. Препарат представляет собой человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые вырабатываются клеточной линией мышины гибридомы, полученной с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Голимумаб связывает и нейтрализует как растворимые, так и мембраносвязанные формы ФНО α .

Молекула голимумаба характеризуется высокой стабильностью и аффинностью к ФНО α , что обуславливает продолжительность биологического действия, поэтому инъекции голимумаба в отличие от других подкожных форм ингибиторов ФНО α проводятся реже — раз в месяц.

В ряде рандомизированных клинических исследований, таких как GO-RAISE, GO-AHEAD, GO-EASY, включая продленные фазы, при терапии р-аксСпА были продемонстрированы высокая противовоспалительная активность и высокая стабильность лечебного эффекта голимумаба [14–16].

Уже первые результаты рандомизированных клинических исследований показали, что иммуногенность голимумаба невысока и, по-видимому, не оказывает существенного влияния на результаты терапии. Это косвенно подтверждается доказанной эффективностью голимумаба при переключении с других ингибиторов ФНО α . Кроме того, при терапии голимумабом не зарегистрировано очевидных ассоциаций между образованием антител к препарату и индукцией других иммунологических нарушений, таких как инфузионные реакции и волчаночноподобный синдром.

В многочисленных клинических исследованиях и в реальной клинической практике все ингибиторы ФНО α продемонстрировали высокую эффективность в лечении р-аксСпА, однако их прямые сравнительные исследования не проводились. Поэтому выбор препарата обусловлен предпочтениями больного (подкожные или внутривенные инъекции), риском развития реинфекции, наличием специфических внесуставных признаков (увейта или воспалительных заболеваний кишечника) и сопутствующей патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное наблюдательное исследование свидетельствует о высокой симптоматической эффективности НПВП, которые являются препаратами первого выбора для большинства больных р-аксСпА. В случае их неэффективности или непереносимости альтернативой являются ингибиторы ФНО α , которые доказали свою высокую эффективность и приемлемую безопасность. Однако и их применение не всегда приводит к успешному результату по причине первичной резистентности, а нередко их эффективность снижается в ходе лечения (вторичная резистентность). В таких случаях терапия голимумабом может стать альтернативой для пациентов с р-аксСпА, у которых отсутствует ответ на лечение другими ингибиторами ФНО α . Применение ГИБП, которые способны модифицировать аутоиммунные процессы в организме путем снижения уровня провоспалительных цитокинов (ФНО α , интерлейкина 17 и др.), а также влияния на Т- и В-клеточные звенья иммунного ответа, открывает новые горизонты в лечении больных р-аксСпА. Благодаря рациональной биологической терапии возможно значительно уменьшить прогрессирование р-аксСпА, уровень инвалидизации, а также улучшить качество жизни пациентов.

Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657–660. [Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondylitis. Scientific and Practical Rheumatology. 2015;53(6):657–660 (in Russ.).]
2. Wang R., Ward M.M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(2):137–143. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000475.
3. Мазуров В.И. Болезни суставов. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2008. [Mazurov V.I. Diseases of the joints. A guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit; 2008 (in Russ.).]
4. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286–2291.
5. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Assessment of Spondylo Arthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009;68:18–24. DOI: 10.1136/ard.2008.094870.
6. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41:237–248.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>