

Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом

Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлены результаты последних исследований эффективности голимумаба (ГЛМ) при лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Полученные в этих исследованиях данные свидетельствуют о высокой эффективности ГЛМ в отношении купирования и предотвращения обострений увеита. Однако все представленные работы имеют ряд недостатков, в первую очередь это ограниченное число включенных в них пациентов. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные клинические исследования с большим размером выборок для оценки эффективности и безопасности применения ГЛМ при увеите у больных спондилоартритами.

Ключевые слова: увеит; анкилозирующий спондилит; спондилоартриты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; голимумаб.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2016;10(3):77–80.

Efficacy of golimumab in treating uveitis in patients with ankylosing spondylitis

Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The paper presents the results of recent studies of the efficacy of golimumab (GLM) in the treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis (AS). The data obtained in these studies suggest that GLM is highly effective in relieving and preventing uveitis attacks. However, all the given studies have a number of disadvantages; primarily they have included a limited number of patients. Further prospective randomized clinical trials with large sample sizes are required to evaluate the efficacy and safety of GLM for the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis.

Keywords: uveitis; ankylosing spondylitis; spondyloarthritis; tumor necrosis factor- α inhibitors; golimumab.

Contact: Tatiana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Dubinina TV, Erdes ShF. Efficacy of golimumab in treating uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):77–80.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-77-80>

Передний увеит является наиболее распространенной формой внутриглазного воспаления, связанного с группой спондилоартритов (СпА) [1]. Диагностическая важность данного клинического проявления подчеркивается включением его в качестве одного из признаков в современные классификационные критерии аксиального и периферического СпА [2, 3]. Встречаясь при всех СпА, увеит наиболее часто выявляется у больных анкилозирующим спондилитом (АС) [4]. Риск развития увеита нарастает с увеличением длительности АС, но в большинстве случаев его первая атака возникает в первые 10 лет после дебюта заболевания, чаще у HLA-B27-позитивных пациентов. Для этого заболевания наиболее характерен острый (88,7%), передний (90,5%), односторонний (87,3%) увеит [4, 5]. Однако у ряда больных увеит имеет склонность к рецидивированию. По данным А.А. Годзенко [5], у таких пациентов обострения увеита возникают до 5–6 раз в год, носят затяжной характер и плохо поддаются локальной противовоспалительной терапии. В результате частых продолжительных атак увеита нередко развиваются такие осложнения,

как катаракта, глаукома, фиброзные изменения стекловидного тела, образование передних и задних синехий. При затяжном течении передний увеит может сопровождаться осложнениями, которые приводят к тяжелым последствиям вплоть до слепоты, при этом отмечены случаи развития нескольких осложнений в одном глазу и разных осложнений в обоих глазах. Риск развития осложнений значительно увеличивается при хроническом течении увеита, умеренной и тяжелой степени воспалительных изменений, применении системной и локальной терапии глюкокортикоидами (ГК), а также у лиц мужского пола [6].

Своевременно начатая терапия острого переднего увеита в большинстве случаев приводит к полному или почти полному купированию воспаления. При рецидивирующем и хроническом течении увеита традиционные схемы лечения, включающие локальное применение ГК в виде капель и инъекций в сочетании с мидриатиками, а также их системное использование, в том числе совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и цитоста-

О Б З О Р Ы

тиками, малоэффективны в отношении предотвращения рецидивов и осложнений, нередко вызывают многочисленные неблагоприятные реакции [5, 7]. Согласно современным рекомендациям, основанным на мнении экспертов, при тяжелом течении увеита, который сопровождается значительным ухудшением зрения или угрозой его полной потери и плохо поддается стандартному лечению, оптимальным является назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), даже в тех случаях, когда нет признаков активности со стороны опорно-двигательного аппарата [8, 9]. В настоящее время получены неоспоримые теоретические и практические доказательства обоснованности применения иФНО α при увеите. Наибольший практический опыт накоплен в отношении трех иФНО α : инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА) и этанерцепта (ЭТЦ). По данным исследований, все три препарата обеспечивают быстрое купирование увеита и достоверное снижение частоты его рецидивов у пациентов с АС, при этом эффективность моноклональных антител к ФНО α выше, чем растворимых рецепторов к ФНО α [10–12]. Однако, несмотря на значительную эффективность указанных иФНО α , все же есть группа пациентов, резистентных к лечению или же с минимальным его результатом, а также с неблагоприятными реакциями на фоне терапии или развитием увеита *de novo* в прежде интактных глазах [10, 13]. В связи с этим возможность замены одного иФНО α на другой в случае неэффективности или непереносимости расширяет подходы к лечению увеита при АС, а внедрение новых лекарственных препаратов позволяет индивидуально подбирать терапию.

Постепенно накапливается опыт применения при увеите недавно внедренных в клиническую практику иФНО α , одним из которых является голимумаб (ГЛМ). Препарат представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, относящиеся к классу IgG1, связывающие растворимый и трансмембранный ФНО α [14]. Данные 5-летнего наблюдения за больными АС, получавшими ГЛМ, показали высокую эффективность препарата в отношении подавления основных клинических симптомов, снижения активности заболевания, уменьшения скорости рентгенологического прогрессирования [15]. В течение последнего года было опубликовано несколько работ, посвященных эффективности ГЛМ при увеите, ниже представлен обзор их результатов.

В исследовании, проведенном S.C. Heslinga и соавт. [16], оценивалось влияние ГЛМ на частоту обострений переднего увеита у больных АС. Все пациенты получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц в течение 12 мес. В общей сложности оценка эффективности терапии была проведена у 93 пациентов (65,0% мужчин), средний возраст которых

составил 44 ± 13 лет, а средняя продолжительность болезни — 7 лет. Из них 55,0% ранее не получали иФНО α . Эффективность ГЛМ оценивалась путем сравнения количества обострений увеита в процессе лечения и количества рецидивов за год до начала исследования у пациентов, не получивших ранее иФНО α , а также у больных, переключенных на ГЛМ с другого ГИБП. Исходно 6 (7,0%) пациентов имели в анамнезе 9 атак увеита в год (количество обострений на 100 пациентов-лет составило 9,8). На фоне терапии ГЛМ число атак увеита уменьшилось до 2 (2,2 на 100 пациентов-лет; $p < 0,001$). На основании полученных данных сделан вывод, что ГЛМ достоверно снижает частоту атак переднего увеита при АС.

Интересными представляются результаты, полученные турецкими исследователями, которые провели ретроспективный анализ эффективности ГЛМ в группе HLA-B27-позитивных больных АС с тяжелым течением переднего увеита, резистентного к локальной и системной терапии ГК, цитостатикам и другим иФНО α [17]. В исследование было включено 12 больных, у 3 из которых имелось двустороннее поражение глаз. Медиана возраста составила 55 лет (Q_{25} ; Q_{75} — [45; 55]). Оценивались следующие параметры: количество рецидивов увеита за год до начала терапии ГЛМ и на фоне лечения; данные офтальмологического осмотра, включавшего измерение максимальной остроты зрения с коррекцией, внутриглазного давления и оценку степени воспаления и активности переднего увеита (по количеству клеток в передней камере) по критериям Группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) [18]. До начала лечения ГЛМ все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию, большинство (75,0%) — в виде комбинации нескольких препаратов: ГК локально в виде инстилляций в среднем 24 раза в день ($n=12$), ГК системно в среднем в дозе 64,0 мг/сут ($n=6$), инъекции триамцинолона ацетонида (40 мг/1 мл) в субтенонное пространство глаза ($n=2$), НПВП ($n=3$), сульфасалазин — СУЛЬФ ($n=9$), метотрексат — МТ ($n=1$), азатиоприн — АЗА ($n=1$), колхицин ($n=3$), АДА ($n=2$), ЭТЦ ($n=5$). В среднем продолжительность терапии ГЛМ составила $13,3 \pm 6,7$ мес (минимально — 3 мес, максимально — 24 мес). Препарат назначался в стандартной дозе: 50 мг 1 раз в месяц подкожно. Исходно медиана числа обострений увеита равнялась 3 в год. После назначения ГЛМ у 11 больных была достигнута ремиссия увеита. Исходно максимальная острота зрения с коррекцией была 0,30, после лечения — 0,09, что свидетельствовало о значительном увеличении остроты зрения. После проведенного лечения ГЛМ степень активности увеита и степень воспаления по критериям SUN соответствовали 0, что свидетельствовало о купировании симптомов увеита (см. таблицу). Немаловажным является то, что в период лечения

Сравнительный анализ результатов офтальмологического осмотра больных АС до и после терапии ГЛМ, медиана [Q_{25} ; Q_{75}]

Параметр	До лечения ГЛМ	После лечения ГЛМ	p
Максимальная острота зрения с коррекцией	0,30 [0,22; 0,89]	0,09 [0,09; 0,15]	0,002
Степень активности увеита	3,00 [2; 4]	0,00 [0; 0]	0,001
Степень воспаления	3,00 [2; 4]	0,00 [0; 0]	0,001
Количество атак увеита	3,00 [2; 4,5]	0,00 [0; 0]	0,001

ГЛМ ни одному пациенту не потребовалось дополнительное применение ГК локально, только 2 больных продолжили пероральный прием ГК, при этом доза препаратов была уменьшена в одном случае в 10 раз, а в другом – в 8 раз по сравнению с исходной. В целом переносимость терапии у большинства включенных в исследование пациентов была хорошей. Только у 1 больного с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа после второго введения ГЛМ была выявлена неблагоприятная реакция в виде развития злокачественной артериальной гипертензии, в связи с чем лечение было прекращено. Таким образом, результаты данного исследования показали эффективность ГЛМ у больных АС с тяжелым течением переднего увеита.

Последняя из опубликованных к настоящему моменту работ была проведена в Испании и представляла собой 2-годичное открытое многоцентровое проспективное исследование, целью которого было изучение клинического эффекта ГЛМ у больных увеитом, ассоциированным со СпА и устойчивым к другой иммуносупрессивной терапии [19]. Всего было включено 15 пациентов, из них 86,7% были лица мужского пола, 73,3% были HLA-B27-позитивными. Средний возраст составил $39,3 \pm 6,0$ года. Модифицированным Нью-Йоркским критериям АС соответствовали 8 больных, критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) – 6 и классификационным критериям аксиального нерентгенологического СпА – 1. До начала лечения ГЛМ все пациенты получали стандартную противовоспалительную терапию, из них большинство (86,7%) – комбинационную, включавшую 2 и более препаратов: МТ (n=13), СУЛЬФ (n=6), АЗА (n=3), лефлуномид (n=2), циклоспорин (n=1), пульс терапию метилпреднизолоном (n=4). Предшествовавший опыт лечения иФНО α имели 10 (66,6%) из 15 больных: ЭТЦ – 7, АДА – 7, ИНФ – 6 и цертолизумаба пэголом – 1. Из 10 пациентов, ранее получавших иФНО α , у 4 использовались последовательно три иФНО α и у 2 пациентов – 2. У 8 больных увеит был рецидивирующим, у остальных – хроническим. У всех пациентов на момент начала терапии

ГЛМ имелось активное воспаление в передней камере глаза, в том числе у 4 выявлен витрит (воспаление стекловидного тела) и еще у 4 – васкулит сетчатки глаза. Кроме того, у некоторых больных уже имелись осложнения увеита: катаракта (n=3), катаракта и цистоидный макулярный отек (n=1), синехии (n=5), глаукома (n=4). На фоне применения ГЛМ в дозе 50 мг 1 раз в месяц подкожно было отмечено быстрое и стойкое увеличение максимальной остроты зрения с коррекцией по сравнению с исходным уровнем. Так, до начала лечения максимальная острота зрения с коррекцией в среднем составляла $0,62 \pm 0,3$, а через 2 года – $0,84 \pm 0,3$ ($p < 0,03$). Также у большинства пациентов отмечено быстрое уменьшение степени активности увеита и количества воспалительных клеток в передней камере глаза. Через $27,0 \pm 7,0$ мес у 13 (86,7%) больных была достигнута полная клиническая ремиссия увеита. У пациентов, получавших системно ГК, лечение ГЛМ позволило снизить их дозу с $34,4 \pm 19,4$ до $9,2 \pm 7,3$ мг/сут. Следует отметить, что в 1 случае ремиссия увеита не достигнута после 26 мес лечения ГЛМ, в связи с чем препарат был отменен. Еще у 1 больного лечение ГЛМ прекращено через 36 мес на фоне ремиссии увеита из-за того, что у него была диагностирована аденокарцинома почки. Как показали результаты этого исследования, ГЛМ может быть эффективной терапией при увеите, связанном со СпА, плохо поддающемся стандартному лечению, в том числе при отсутствии ответа на предшествующую терапию другими иФНО α . Кроме того, данный препарат может оказывать профилактическое действие путем предотвращения дальнейших рецидивов увеита у таких больных.

В заключение необходимо обратить внимание на то, что все представленные в статье работы имеют ряд недостатков, в первую очередь это ограниченное число включенных в них пациентов. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные клинические исследования с большим размером выборок для оценки эффективности и безопасности применения ГЛМ при увеите у больных СпА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):25-31. doi: 10.1136/ard.2010.133645. Epub 2010 Nov 24.
4. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):955-9. Epub 2007 Oct 25.
5. Годзенко АА. Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2013;(2):26-35. [Godzenko AA. Characteristics of clinical manifestations and treatment of uveitis in ankylosing spondylitis. Effective pharmacotherapy. *Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya.* 2013;(2):26-35. (In Russ.)].
6. Дубинина ТВ, Демина АВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):304-10. [Dubinina TV, Demina AV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: epidemiology, clinical picture, and complications. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):304-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-304-310.
7. Демина АВ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии. Современная ревматология. 2015;9(4):98-105. [Demina AV, Dubinina TV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(4):98-105. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-98-105.
8. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.
9. Лапшина СА, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозиру-

О Б З О Р Ы

- ющий спондилит). Научно-практическая ревматология. 2016;54(Приложение 1):75-9. [Lapshina SA, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl 1):75-9. (In Russ.)].
10. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):27–30. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Impact of the therapy with tumor necrosis factor α inhibitors on the frequency of uveitis exacerbations in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):27–30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-27-30.
11. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585.
12. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-4. doi: 10.1136/ard.2006.052092.
13. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept-associated inflammatory eye diseases: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(3):145-50. doi: 10.1080/09273940600659393.
14. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;17(2):244-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001.
15. Смирнов АВ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Эффективность голимумаба в лечении больных анкилозирующим спондилитом (по данным длительного наблюдения). Современная ревматология. 2015;9(1):72-7. [Smirnov AV, Dubinina TV, Erdes ShF. Efficacy of golimumab in the treatment of patients with ankylosing spondylitis (according to the data of a long-term follow-up). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):72-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-72-77.
16. Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, et al. Significantly reduced recurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis during treatment with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):820.
17. Yazgan S, Celik U, Isik M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2016 May 6. [Epub ahead of print].
18. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509-16 (Review).
19. Calvo-RTo V, Blanco R, Santos-Gomez M, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002. Epub 2016 Mar 9.

Поступила 03.08.2016

Исследование проведено при поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.