



Воспалительные заболевания кишечника и спондилоартриты: актуальность проблемы, роль биологической терапии

Д.И. Абдулганиева
д.м.н., зав. кафедрой
госпитальной терапии



Казанский государственный медицинский университет

Абдулганиева Диана Ильдаровна

доктор медицинских наук,
заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Казань.

Болезнь Крона с внекишечными проявлениями или спондилоартриты с кишечными проявлениями?

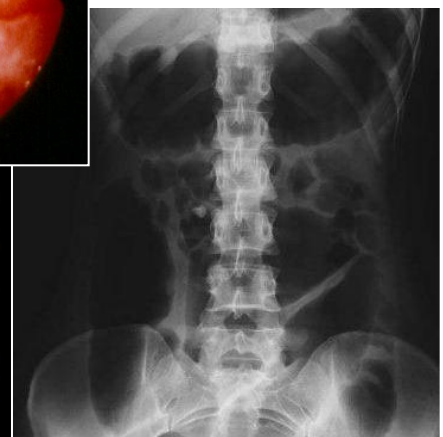
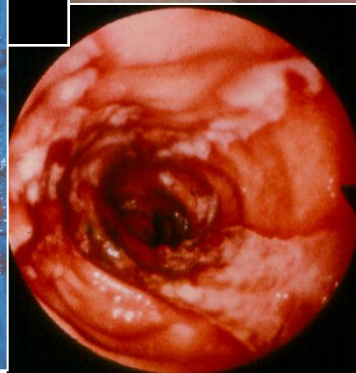
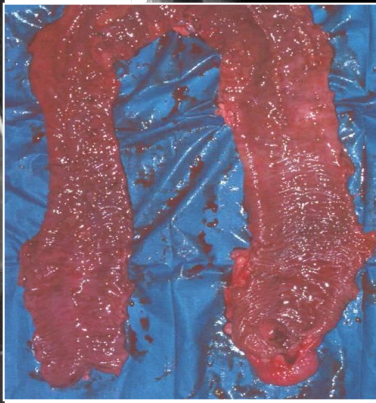
- Клинические, генетические, гистопатологические и иммунологические данные говорят о том, что СпА и БК вероятно должны считаться **разными фенотипическими проявлениями общего иммуно-опосредованного заболевания**, нежели различными заболеваниями

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Ревматологические	Артрит с поражением периферических суставов Аксиальная артропатия
Метаболические	Остеопения/остеопороз Остеомаляция
Дерматологические	Узловатая эритема Гангренозная пиодермия Афтозный стоматит Синдром Свита
Офтальмологические	Увеит Эписклерит Склерит
Гепатобилиарные	Холелитиаз Первичный склерозирующий холангит
Гематологические	Анемия
Тромбоэмболические	Гипергомоцистеинемия
Мочевая система	Нефроуролитиаз
Легкие	Хронические бронхит Бронхоэктатическая болезнь
Поджелудочная железа	Панкреатит



Фото из личного архива автора



Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis

Частота встречаемости внекишечных проявлений у пациентов с анкилозирующим спондилитом: систематический обзор и мета-анализ

Carmen Stolwijk,^{1,2} Astrid van Tubergen,^{1,2} José Dionisio Castillo-Ortiz,³ Annelies Boonen^{1,2}

Table Клинические характеристики 156 исследований, указанные для каждого внесуставного проявления

		Острый передний увеит			Псориаз			ВЗК		
		Number of studies (%) [*]	Number of patients (%) [*]	Weighted mean (SD) [†]	Number of studies (%) [*]	Number of patients (%) [*]	Weighted mean (SD) [†]	Number of studies (%) [*]	Number of patients (%) [*]	Weighted mean (SD) [†]
Всего	Total	143	44 372	—	56	27 626	—	69	32 341	—
Возраст (лет)	Age in years	112 (78.3)	33 650 (75.8)	43.1 (5.9)	49 (87.5)	20 267 (73.4)	45.3 (4.6)	61 (88.4)	24 836 (76.8)	45.0 (4.8)
Длительность заболевания (лет)	Disease duration in years	119 (83.2)	33 444 (75.4)	15.9 (5.9)	50 (89.3)	19 612 (71.0)	16.7 (6.2)	60 (87.0)	23 016 (71.2)	16.7 (6.3)
% мужчин	% Men	134 (93.7)	35 767 (80.6)	75.5 (8.5)	53 (94.6)	20 821 (75.4)	73.0 (7.3)	65 (94.2)	25 488 (78.8)	73.3 (7.5)
% HLA-B27+	% HLA-B27+	105 (73.4)	27 327 (61.6)	84.0 (11.3)	39 (69.6)	16 231 (58.8)	79.9 (11.0)	43 (62.3)	18 052 (55.8)	81.2 (10.4)
Географическая область	Geographical area of study									
Европа	Europe	65 (45.5)	25 006 (56.4)	—	35 (62.5)	21 740 (78.7)	—	39 (56.5)	20 123 (62.2)	—
Сев.Америка	North America	14 (9.8)	2901 (6.5)	—	10 (17.9)	2007 (7.3)	—	10 (14.5)	2866 (8.9)	—
Лат. Америка	Latin America	11 (7.7)	1358 (3.1)	—	1 (1.8)	58 (0.2)	—	3 (4.3)	380 (1.2)	—
Азия	Asia	34 (23.8)	9923 (22.4)	—	2 (3.6)	2057 (7.4)	—	6 (8.7)	3331 (10.3)	—
Средний восток	Middle East	14 (9.8)	1502 (3.4)	—	4 (7.1)	537 (1.9)	—	5 (7.2)	503 (1.6)	—
Австралия	Australia	1 (0.7)	74 (0.2)	—	0	0	—	0	0	—
Несколько областей	Several areas	4 (2.8)	3608 (8.1)	—	4 (7.1)	1227 (4.4)	—	6 (8.7)	5138 (15.9)	—

^{*}Number of studies or number of patients (% of total number of studies or patients) for which data of the specific variable was available.

[†]The mean is weighted by the number of included persons in every single study which report the variable.

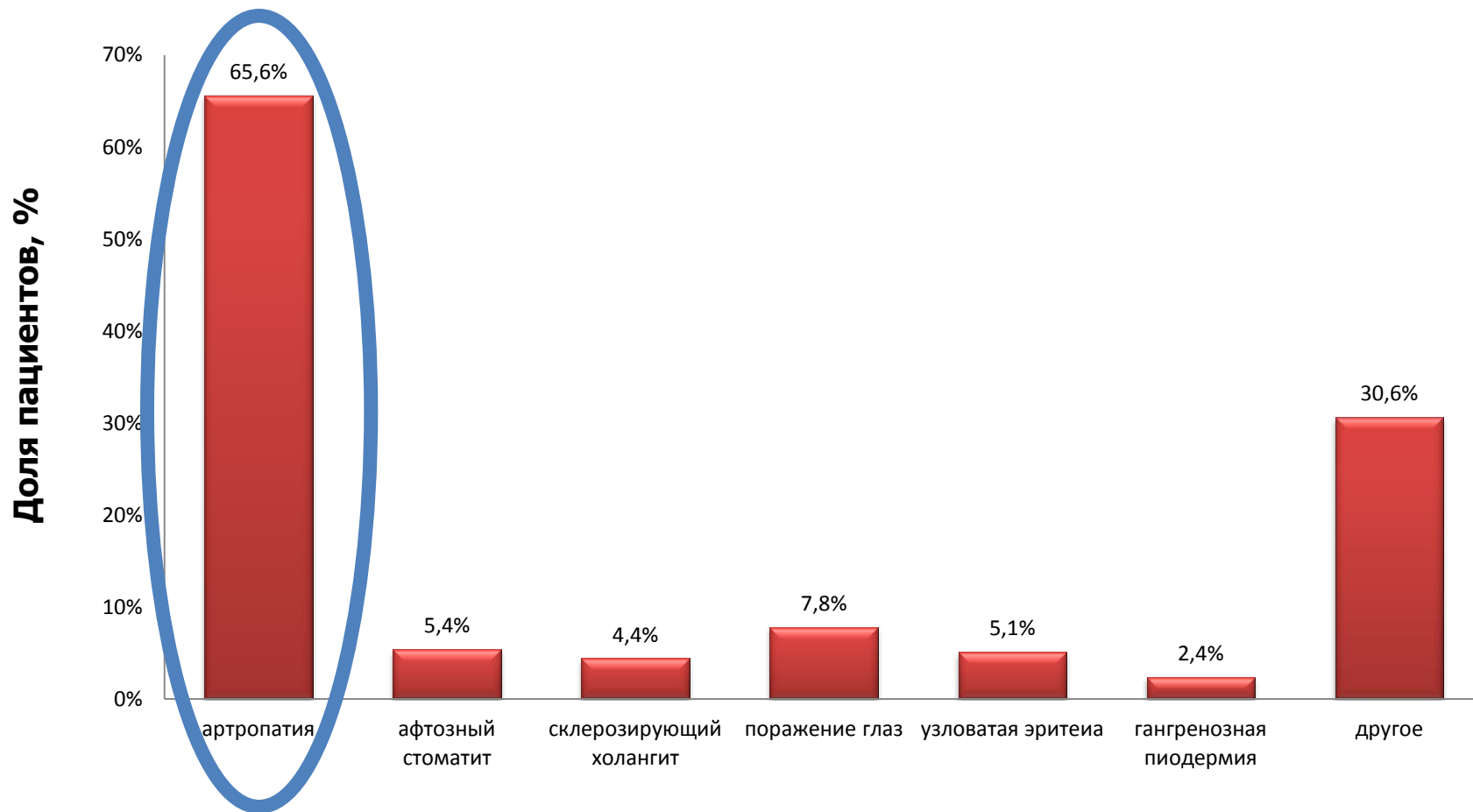
AAU, acute anterior uveitis; HLA-B27, Human Leukocyte Antigen-B27; IBD, inflammatory bowel disease.

Россия: исследование ESCApe

- ESCApe (Epidemiological Study Of Occurrence, Clinical Course And Treatment Options Of Inflammatory Bowel Disease In Russian Federation, Ukraine and Serbia):
Эпидемиологическое исследование распространенности, особенностей течения и вариантов лечения воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации, Украине, Сербии.
- 1797 пациентов в 7 федеральных округах России

ESCAPE: Язвенный колит[§]

Суставной синдром у 65,6%



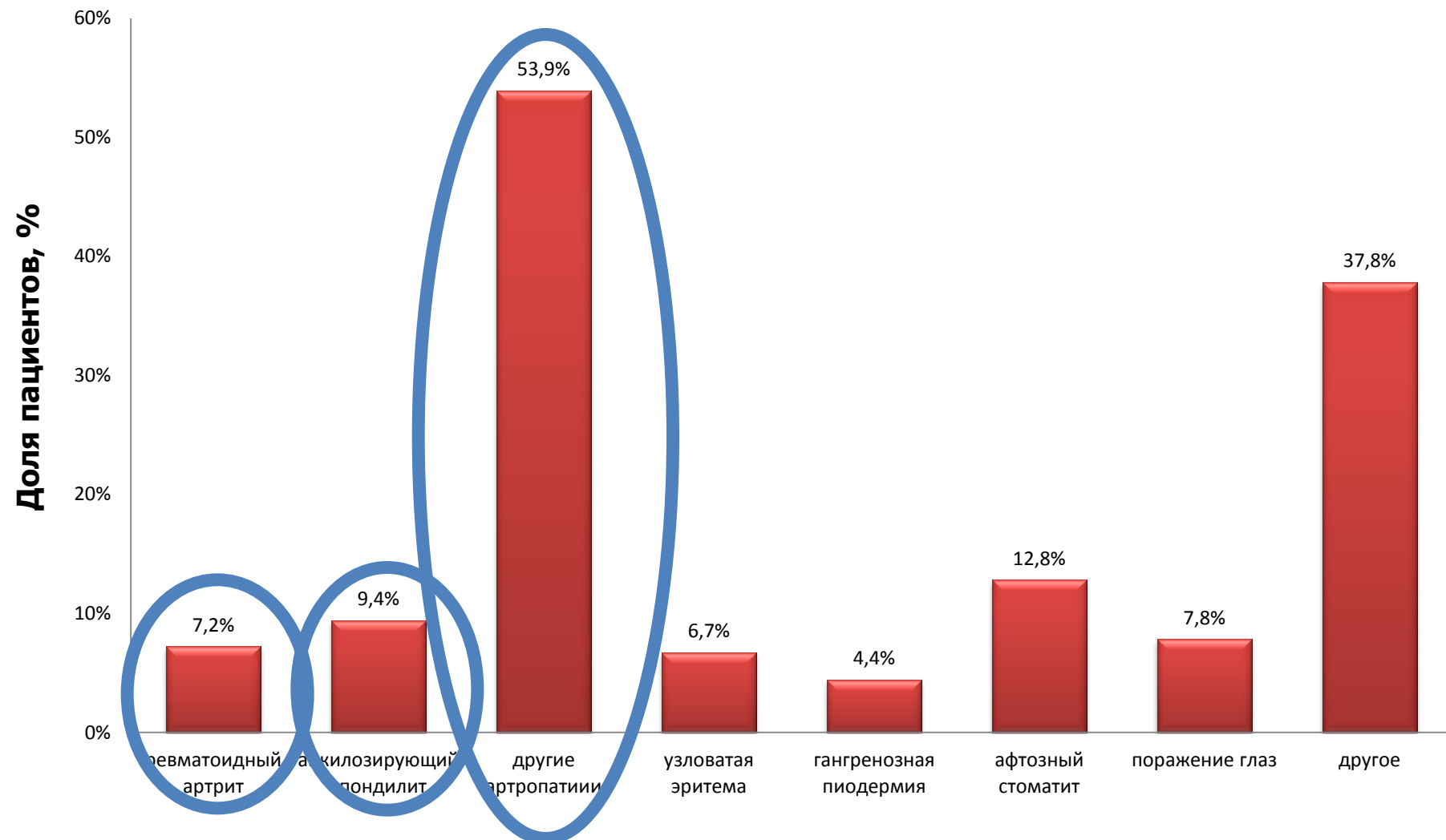
ESCAPE (Epidemiological Study Of Occurrence, Clinical Course And Treatment Options Of Inflammatory Bowel Disease In Russian Federation, Ukraine and Serbia): Эпидемиологическое исследование распространенности, особенностей течения и вариантов лечения воспалительных заболеваний кишечника в Российской Федерации, на Украине и в Сербии.

Е. С. Бодрягина, Д. И. Абдулганиева, А. Х. Одинцова Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан//Лечащий врач 2013; 7: 21-26

§Препарат Симзия® зарегистрирован для терапии ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита, псориатического артрита, болезни Крона. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 24.09.2014 РУ ЛП-000008 http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_Izm\450471\IP&idReg=16676&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 дата посещения сайта 06.09.2016

ESCare: Болезнь Крона

Суставной синдром у 70,5%

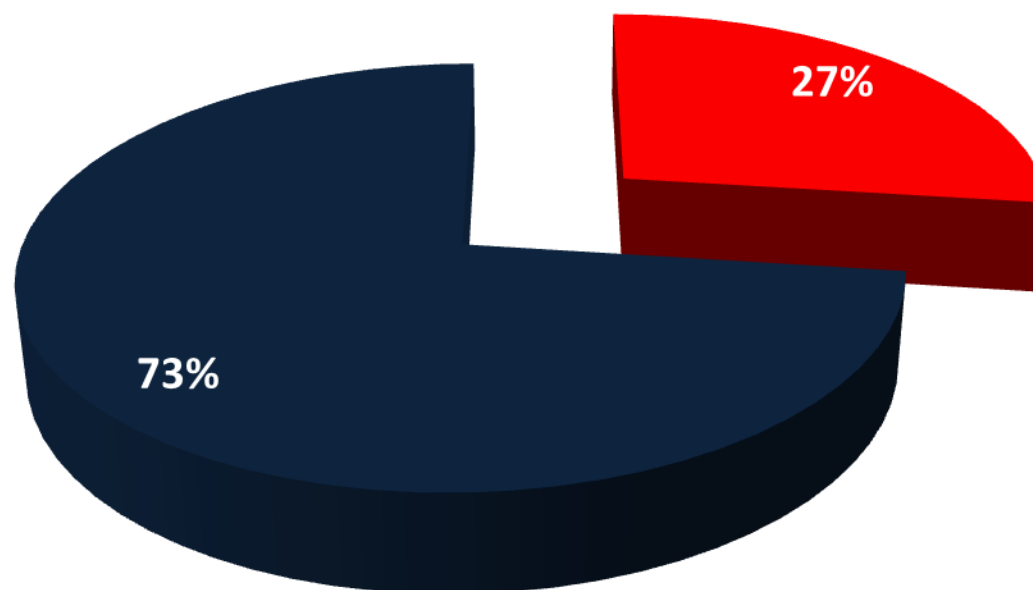


Регистр ВЗК в Республике Татарстан с 2006 г. (1015 пациентов)

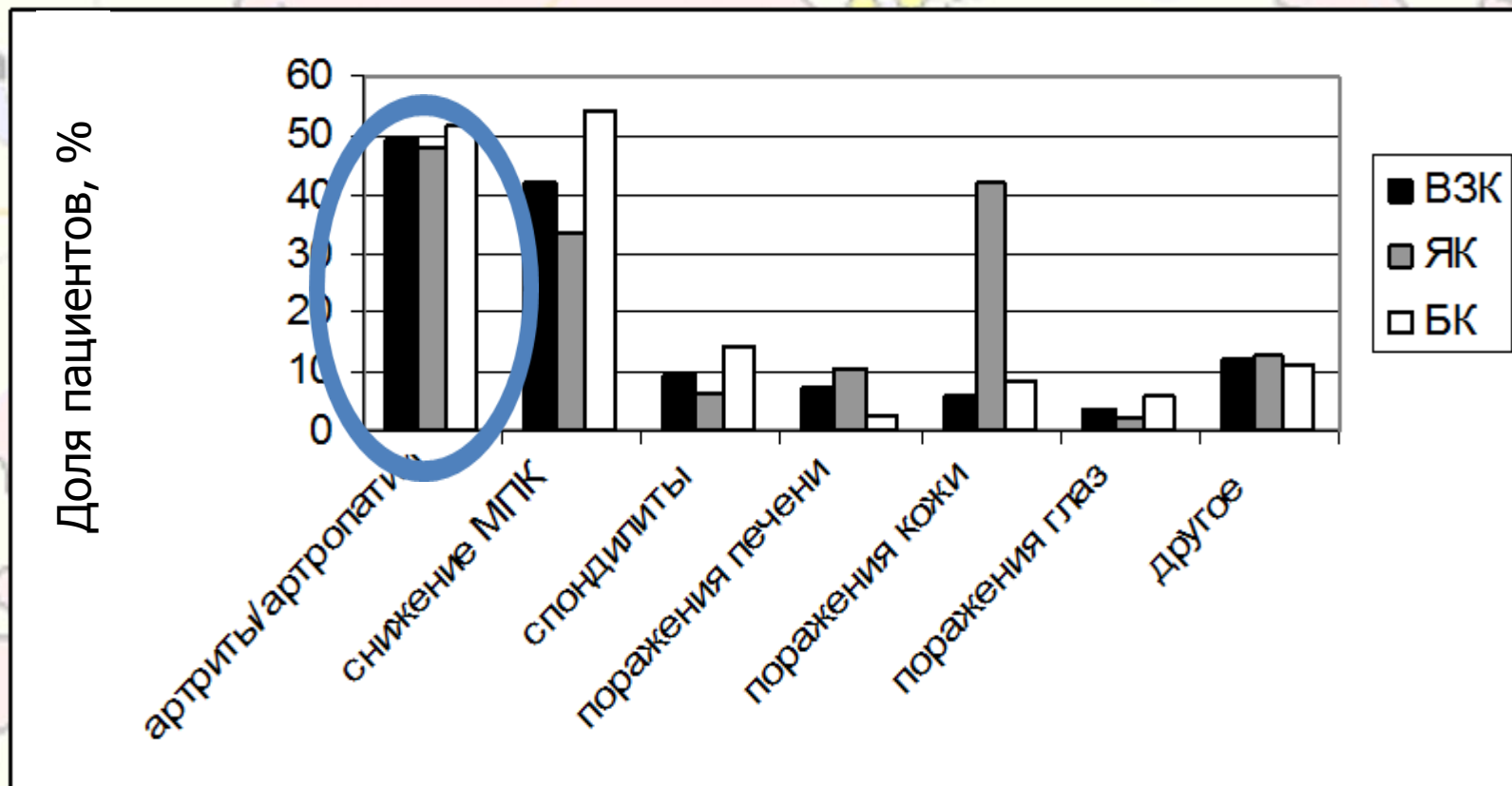


Частота внекишечных проявлений ВЗК

- внекишечные проявления
- без внекишечных проявлений

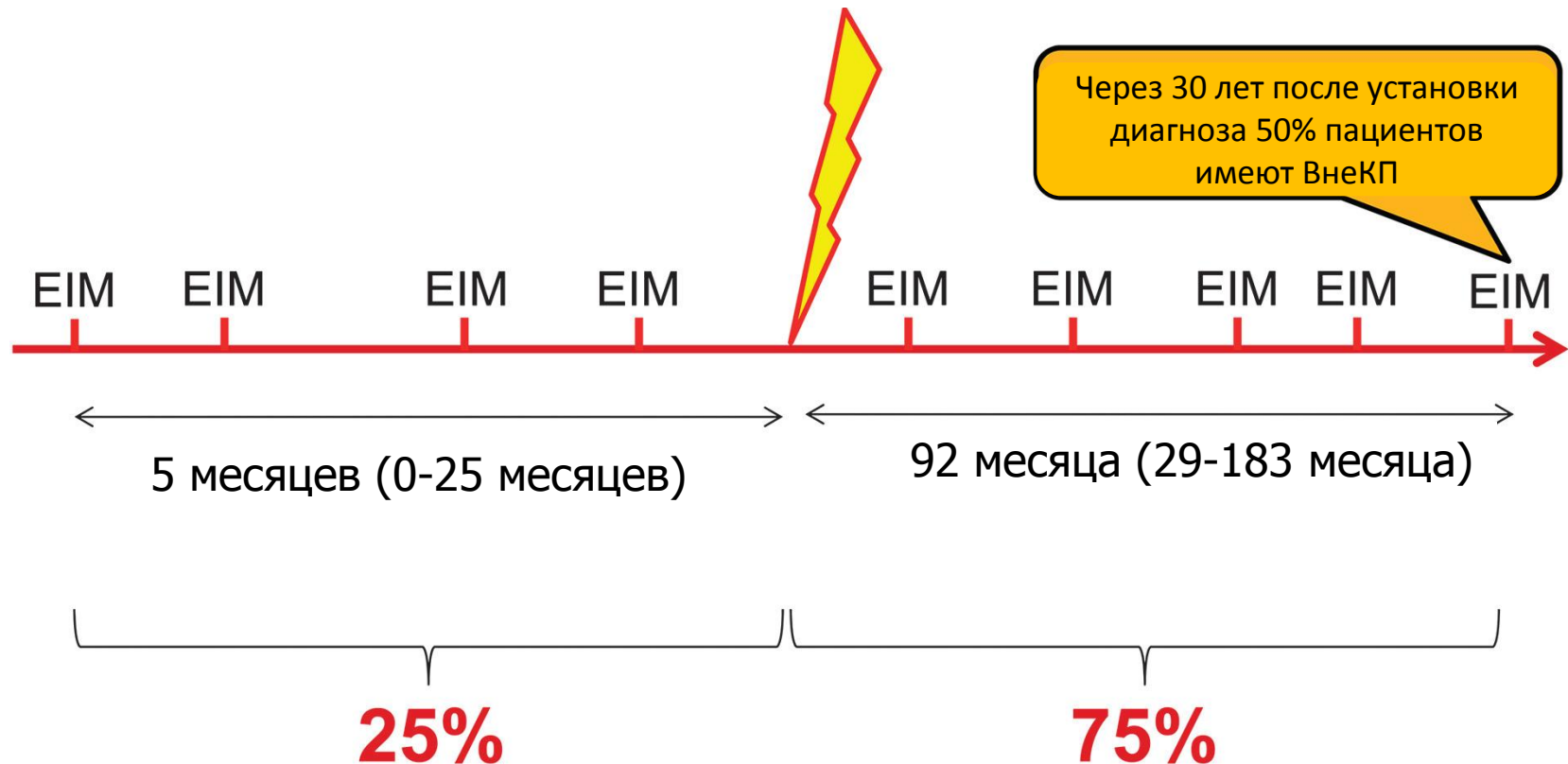


Внекишечные проявления в РТ



Хронология появления суставного синдрома при ВЗК

диагноз ВЗК



Варианты поражения суставов при

ВЗК^{1,2}



Периферический тип

- Тип 1 периферического артрита 4-8 %
- Тип 2 периферического артрита 1-3 %
- Энтезит – 5-10 %
- Дактилит – 2-4 %
- Артралгии – 8-30 %

Аксиальный тип

- Изолированный сакроилеит – 2-32%
- Анкилозирующий спондилит – 1-10%

Варианты поражения суставов при ВЗК^{1,2}

Периферический			Аксиальный		
Перифер. артрит Тип 1	Поражение < 5 суставов; асимметричное, обострения выраженные < 10 недель, совпадают с обострением ВЗК, чаще поражаются суставы нижних конечностей	4-8%	Изолированный сакроилеит	Бессимптомный; Не прогрессирующее течение	2-32%
Перифер. артрит Тип 2	Полиартикулярное поражение; Симптомы сохраняются месяцы, годы; Может быть эрозивным. Не зависит от активности ВЗК; Поражены крупные и мелкие суставы	1-3%	Анкилозирующий спондилит	Предшествует началу ВЗК; Течение не зависит от ВЗК; Клиническое течение схоже с анкилозирующим спондилитом, Отмечается анкилозирование суставов, Связан с увеитом Связан с HLA B27	1-10%
Тип 3	Аксиальный и периферический тип поражения				
Энтезит	Боль и отёчность в местах, где сухожилие прикрепляется к кости	5-10%			
Дактилит	«сосискообразный палец»	2-4%			
Артралгия	Боль в суставах (без отёка)	8-30%			

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, HLA (Human Leukocyte Antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген

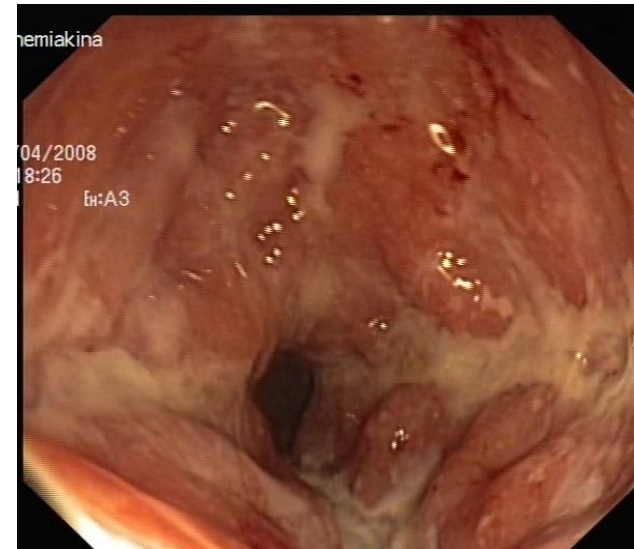
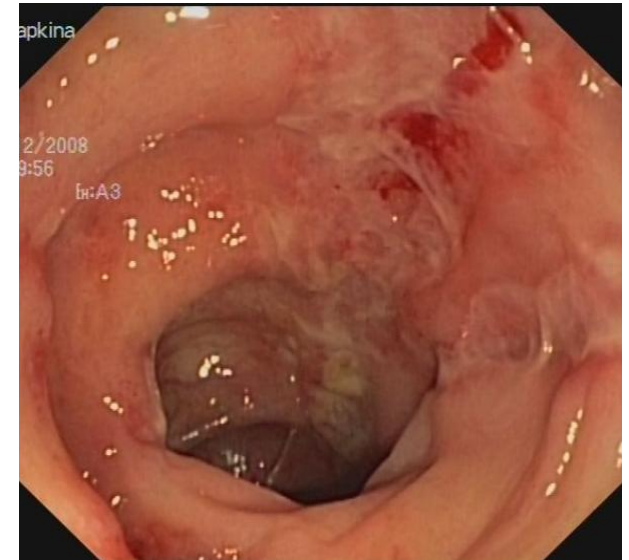
1. Brakenhoff L, van der Heijde DM, Hommes DW et al. The joint–gut axis in IBD. Journal of Crohn's and Colitis (2010) 4, 257–268
2. Harbord M. et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in IBD // JCC; 2016; Mar;10(3) 239-254

Аксиальный^{1,2}

Изолированный Сакроилеит (2-32%)	Анкилозирующий Спондилит (1-10%)
	Предшествует началу ВЗК
	Течение не зависит от ВЗК
Бессимптомный	Клиническое течение схоже с анкилозирующим спондилитом
Непрогрессирующее течение	Отмечается анкилозирование суставов
	Связан с увеитом
	Связан с HLA B27

Спондилоартриты и поражение кишечника

- Болезнь Крона (БК) встречается в 5–10% случаев у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).
- Субклиническое воспаление кишечника выявляется у 25-49% пациентов с АС при проведении илеоколоноскопии, а микроскопические изменения, характерные для ВЗК, подтверждаемые на биопсии достигают 50-60%.
- Также отмечено, что по мере достижения ремиссии со стороны суставов воспаление со стороны кишечной стенки исчезает.
- АС диагностируется у 3–10% пациентов с ВЗК, в то время как рентгенологические признаки сакроилеита обнаруживаются в 14-46% случаев.



ВЗК — воспалительные заболевания кишечника

Цели терапии при ВЗК



Принципы терапии ВЗК^{1,2}

- Выявление пациентов с агрессивным течением БК и ЯК
- Достижение ремиссии без системных глюкокортикостероидов
- Сохранение эндоскопической ремиссии
- Предотвращение осложнений и операций
- Улучшение качества жизни

Классы препаратов для лечения ВЗК и СпА

Анкилозирующий спондилит³

**Ингибиторы фактора
некроза опухоли α**

**Синтетические базисные
противовоспалительные
средства**

Глюкокортикостероиды

Анальгетики

**Нестероидные
противовоспалительные препараты**

Воспалительные заболевания кишечника^{1,2}

**Генно-инженерные
биологические препараты
(ГИБП)**

Иммуносупрессивные средства

Глюкокортикостероиды

5-амино-салицилаты

Антибактериальные препараты

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, СпА – спондилоартриты

1. http://akr-online.ru/press/clinical-guidelines/recommendation_yk_v16.pdf дата посещения 26.01.2016

2. http://akr-online.ru/press/clinical-guidelines/recommendation_bk_v16.pdf дата посещения 26.01.2016

3. Клинические рекомендации по лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) 2015 <http://www.femb.ru/> дата посещения сайта 26.07.2016

Что необходимо знать, назначая лечение пациенту с заболеванием суставов и активным ВЗК

- Традиционные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ2 – эффективны для лечения СпА и артрита, но их применение ассоциируется с обострением ВЗК¹
- Сульфасалазин и метотрексат (и др иммуносупрессоры) неэффективны при аксиальном СпА, но эффективны при периферическом хроническом артрите^{1,2}
- Ингибиторы ФНО-α (моноклональные антитела и этанерцепт) эффективны для лечения СпА и артрита, но этанерцепт **НЕ эффективен** для лечения ВЗК¹
- Комбинация ингибиторов ФНО-α с иммуносупрессорами/БПВП делает лечение биологическими препаратами более эффективным и устойчивым^{1,2}

БПВП - базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ЦОГ – циклооксигеназа, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ФНО - фактор некроза опухоли , СпА - спондилоартрит

1. Положения Консенсуса ЕССО по диагностике и лечению болезни Крона (2010 г) A. Dignass et al. Journal of Crohn's and Colitis (2010) 4, 28–62

2. Эрдес Ш.Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686–95.

Лечение артропатии, ассоциированной с болезнью Крона

- Периферическая артропатия: базисная терапия БК (сульфасалазин, азатиоприн, метотрексат) короткие курсы НПВП, внутрисуставное введение стероидов, физиотерапия*.
- Персистирующий периферический артрит: сульфасалазин*.
- Осевая артропатия: физиотерапия в комбинации с коротким курсом НПВП, местное введение ГКС*
- В настоящее время установлена эффективность и хорошая переносимость инфликсимаба², адалимумаба³, цертолизумаба пэгола⁴ при анкилозирующем спондилите*

БК – болезнь Крона, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС – глюкокортикостероиды

*Положения Консенсуса ECCO по диагностике и лечению болезни Крона (2010 г) A. Dignass et al. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 28–62

1. http://www.grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\464849\IP&idReg=143902&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 дата посещения 03.02.2016
2. http://www.grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_IzM\434086\IP&idReg=36521&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2
3. http://www.grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_IzM\478058\IP&idReg=85872&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2
4. http://www.grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_IzM\434961\IP&idReg=1308391&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2
дата посещения всех источников 03.02.2016

Пациент X., 46 лет

- В течение 7 лет беспокоила периодическая боль в пояснице, шее, спине, эпизоды субфебрильной температуры
- Наблюдался у неврологов с Ds: Остеохондроз.
- В анализах:
 - Hb: 110-115 г/л, СОЭ: 35-40 мм/ч
- Лечение – массаж, ФТЛ, «обезболивающие»

Пациент Х., 46 лет

- В апреле 2016 года обратился в очередной раз с усилением боли в спине, в анамнезе - жидкий стул (последние 4 года)
- **Обследования**
 - В анализах – анемия, СОЭ-64 мм/час, СРБ-10N
 - МРТ КПС – отек костной ткани слева, признаки анкилозирования,
 - HLA B27 +
 - ФКС – тотальное поражение толстой кишки, данные за болезнь Крона

Пациент X., 46 лет

- У пациента имеется:
 - Болезнь Крона, активная
 - Анкилозирующий спондилит, активный

Что и чем лечить?

Эффективность таргетных препаратов в терапии артритов и болезни Крона

Мишень	Препарат	Эффективность				
		аксСпА	ПсА	ПсО	БК	РА
ФНО-α	Адалимумаб (Хумира®)	+	+	+	+	+
	Цертолизумаба пэгол* (Симзия®)	+	+	+	+	+
	Этанерцепт (Энбрел®)	+	+	+	-	+
	Голimumаб (Симпони®)	+	+	+	+	+
	Инфликсимаб (Ремикейд®)	+	+	+	+	+
ИЛ-1	Анакинра**	-?	+	?	?	+
В-клетки	Ритуксимаб (Мабтера®)	+	+	?	-	+
Т-клетки	Абатацепт (Оренсия®)	-?	+	+	-	+
ИЛ-6	Тоцилизумаб (Актемпра®)	-	?	?	?	+
ИЛ-17	Секукинумаб (Козентикс®)	+	+	+	-	-
	Бродалумаб**	?	+	+	?	-
ИЛ-12 и ИЛ-23	Устекинумаб (Стелара®)	+	+	+	+	-
ФДЭ4	Апремиласт**	-?	+	+	?	-
JAK	Тофацитиниб (Яквинус®)	+	?	+	-	+

ФНО – фактор некроза опухоли, аксСпА – аксиальный спондилоартрит, ПсА – псориатический артрит, ПсО – псориаз, БК – болезнь Крона, РА – ревматоидный артрит, ИЛ – интерлейкин, ФДЭ – фосфодиэстераза, JAK (Janus-kinase) – янус-киназа

* Препарат Симзия® не зарегистрирован по показанию псориаза. Зарегистрирован для терапии ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита, псориатического артрита, болезни Крона. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 24.09.2014 РУ ЛП-000008 http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=16676&t=Дата посещения сайта 01.08.2016 ** Препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации

Адаптировано из Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis// Nature Reviews. Rheumatology 2016; 12: 282-295

Эскалация дозы ингибиторов ФНО-α при лечении болезни Крона

- В ряде случаев увеличение дозы и сокращение интервалов между введением препарата позволяет существенно увеличить эффективность ингибиторов ФНО-α²

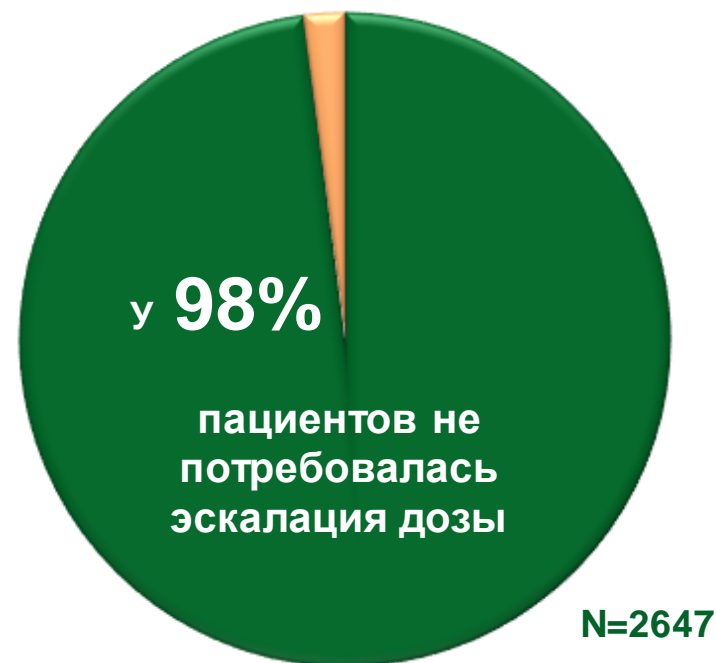
Препарат	Поддерживающая терапия	Увеличение разовой дозы	Увеличение кратности	Потребность в эскалации
Инфликсимаб ¹⁻²	5 мг/кг раз в 8 недель	7,5-10 мг/кг	раз в 4-6 недель	53% (44% - разовая доза; 9% - кратность)
Адалимумаб ^{2,3}	40 мг раз в 2 недели	-	1 раз в неделю	34%
Цертолизумаба пэгол ^{4,5}	400 мг раз в 4 недели	-	раз в 2 недели	2%

ФНО – фактор некроза опухоли

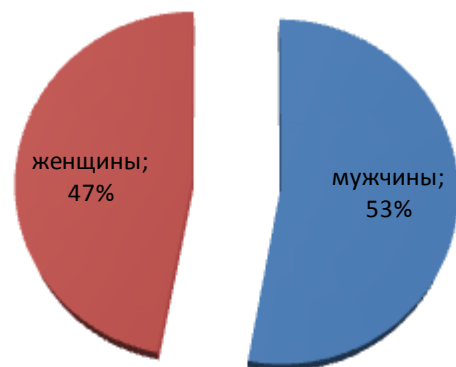
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf Дата посещения 18.01.2015
- Filip Baert et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients//Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 154–160.
- C. Ma et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease//Aliment Pharmacol Ther 2014; 40: 1044–1055.
- http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\\Ne_trebuets_vnesenia\\Net_ND_IZM\\450471\\IP&idReg=16676&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 дата посещения 05.01.2016
- Rubin DT, Sederman R. Administrative claims data analysis of certolizumab pegol in Crohn's disease patients demonstrate low rates of dose escalation and high compliance and persistency. Presented at DDW 2010.

Цертолизумаба пэгол: потребность в эскалации дозы

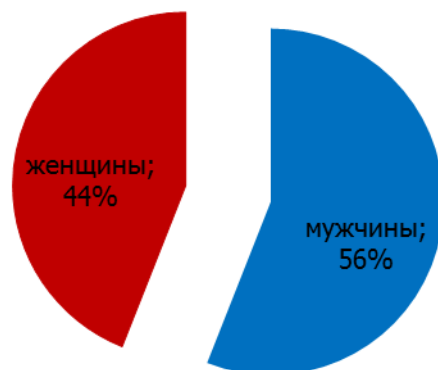
- Анализ данных 2 647 пациентов с болезнью Крона, получавших цертолизумаба пэгол в 2-х клиниках США
- Период наблюдения: 9 месяцев
- Эскалацию дозы определяли введение 400 мг препарата раз в 2 недели или чаще
- В анализ эскалации доз вошли данные пациентов, получивших не менее 2-х доз цертолизумаба пэгол после индукционно
- Эскалация дозы препарата потребовалась у 2% пациентов (53 пациента из 2 647)



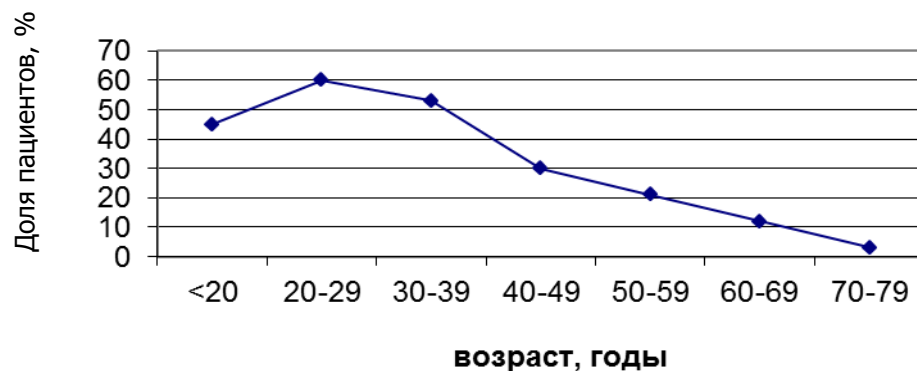
Болезнь Крона



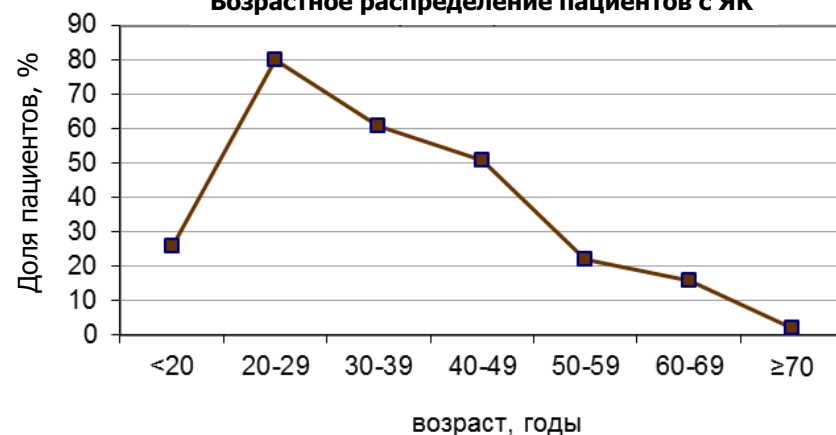
Язвенный колит



Возрастное распределение пациентов с БК



Возрастное распределение пациентов с ЯК



Пациентка А., 28 лет

- Наблюдается с 2009 г. с Ds: Болезнь Крона, поражение подвздошной и толстой кишки, тяжелое течение, с внекишечными проявлениями (pyoderma gangrenosum, спондилоаритрит двусторонний).

Этап заживления *pyoderma gangrenosum*



pyoderma gangrenosum – гангренозная пиодермия

Фото из личного архива автора; разрешение пациента на демонстрацию получено

Формирование рубцов



Пациентка А., 28 лет

- Наблюдается с 2009 г. с Ds: Болезнь Крона, поражение подвздошной и толстой кишки, тяжелое течение, с внекишечными проявлениями (pyoderma gangrenosum, спондилоаритрит двусторонний).
- Терапия: преднизолон, азатиоприн, инфликсимаб
- На фоне терапии инфликсимабом в течение 18 месяцев – клинико - эндоскопическая ремиссия

Пациентка А., 28 лет

- В декабре 2015 г. – наступила долгожданная беременность.
- Терапия: малые дозы преднизолона.
- На сроке 12 недель – учащение стула, появление мокнутия на коже – начинающийся рецидив pyoderma gangrenosum
- Увеличена доза преднизолона до 0,75 мг/кг – эффект ±
- Категорическое желание сохранить беременность

Второй европейский научно-обоснованный консенсус по репродукции и беременности при воспалительных заболеваниях кишечника¹

OXFORD



ECCO Guidelines/Consensus Paper

The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease

C.J. van der Woude,^{a,*†} S. Ardizzone,^b M.B. Bengtson,^c G. Fiorino,^d G. Fraser,^e K. Katsanos,^f S. Kolacek,^g P. Juillerat,^h A.G.M.G.J. Mulders,ⁱ N. Pedersen,^j C. Selinger,^k S. Sebastian,^l A. Sturm,^m Z. Zelinkova,ⁿ F. Magro,^{o,p,q†} for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)

ЕССО Утверждение 5D

- Инфликсимаб и адалимумаб преодолевают плацентарный барьер, и применение данных препаратов после второго триместра беременности приводит к повышению их уровня в крови плода по сравнению с материнским. Это воздействие может быть ограничено путем прекращения терапии на 24-26 неделе беременности, если врач и пациентка считают это целесообразным.
- Так как Цертолизумаба пэгол передается через плаценту в незначительных количествах, данный препарат может быть предпочтительным в случае инициирования терапии ингибиторами ФНО-α во время беременности.*

Информация из инструкции к препарату Симзия®:

- применение Симзии во время беременности не рекомендовано за исключением случаев явной необходимости
- Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение, по крайней мере, 10 недель после его окончания
- Если лечение препаратом Симзия® необходимо в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 24.09.2014 РУ ЛП-000008 [http://www.grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?idReg=16676&t=Дата посещения сайта](http://www.grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?idReg=16676&t=Дата%20посещения%20сайта) 01.09.2016

CONSENSUS STATEMENTS

The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy



Geoffrey C. Nguyen,^{1,*} Cynthia H. Seow,^{2,*} Cynthia Maxwell,³ Vivian Huang,⁴ Yvette Leung,⁵ Jennifer Jones,⁶ Grigorios I. Leontiadis,⁷ Frances Tse,⁷ Uma Mahadevan,⁸ and C. Janneke van der Woude,⁹ on behalf of the IBD in Pregnancy Consensus Group

¹Mount Sinai Hospital Centre for Inflammatory Bowel Disease, Department of Medicine, and ³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Departments of Medicine & Community Health Sciences and ⁵Division of Gastroenterology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁴Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ⁶Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; ⁷Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁸Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California; and ⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Утверждение 10А. Группа рекомендует продолжение поддерживающей терапии ингибиторами ФНО-α у пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника в случае наступления беременности.

- Инфликсимаб и адалимумаб представляют собой IgG1 моноклональные антитела, способные преодолевать плацентарный барьер. Применение данных препаратов во время беременности показало, что их уровни в крови плода и пуповинной крови в 4 раза превышают материнские и продолжают обнаруживаться в течение 6 месяцев после рождения.
- Цертолизумаба пэгол – Fab фрагмент IgG1. В связи с отсутствием в молекуле Fc-фрагмента, транспорт через плаценту плоду осуществляется в незначительных или неподдающихся измерению количествах в сравнении с концентрацией Fc-фрагмента в плазме крови матери.

Ig (Immunoglobulin) - иммуноглобулин, FC (fragment crystallizable region) - кристаллизирующийся фрагмент иммуноглобулина, Fab (fragment antigen binding) - антигенсвязывающий фрагмент

CONSENSUS STATEMENTS

The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy



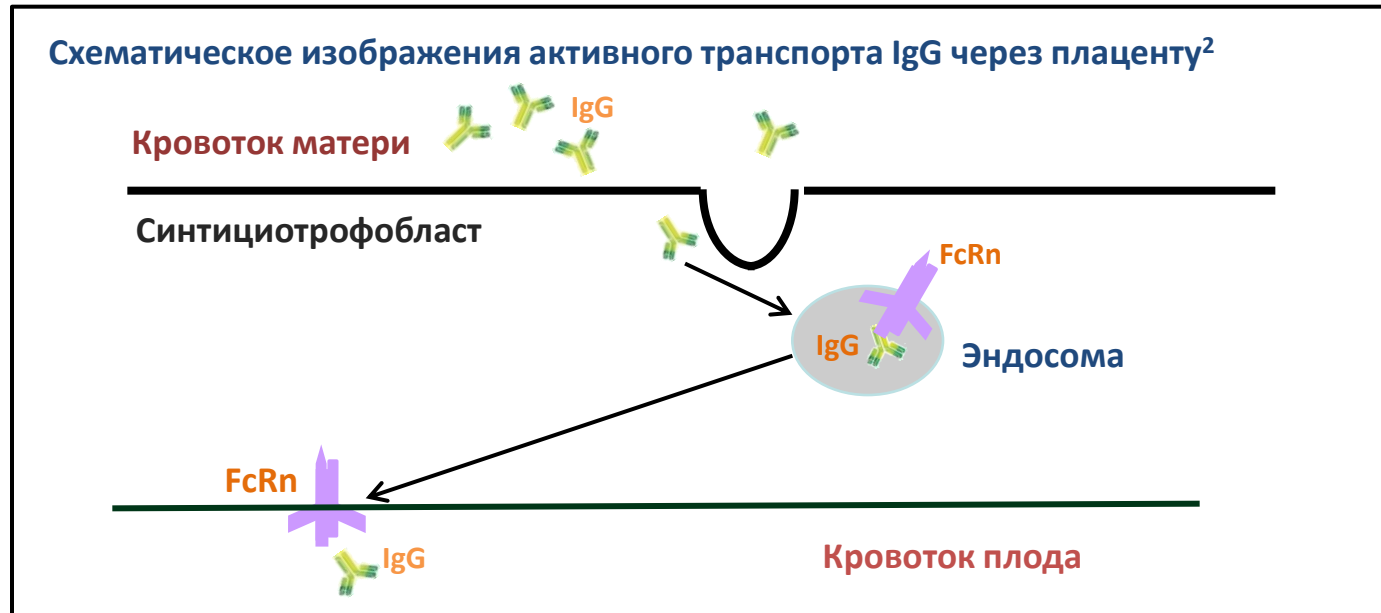
Geoffrey C. Nguyen,^{1,*} Cynthia H. Seow,^{2,*} Cynthia Maxwell,³ Vivian Huang,⁴ Yvette Leung,⁵ Jennifer Jones,⁶ Grigorios I. Leontiadis,⁷ Frances Tse,⁷ Uma Mahadevan,⁸ and C. Janneke van der Woude,⁹ on behalf of the IBD in Pregnancy Consensus Group

¹Mount Sinai Hospital Centre for Inflammatory Bowel Disease, Department of Medicine, and ³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Departments of Medicine & Community Health Sciences and ⁵Division of Gastroenterology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁴Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada; ⁶Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada; ⁷Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁸Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California; and ⁹Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

“Экспертная группа пришла к выводу, что, учитывая низкий риск неблагоприятных исходов беременности, связанных с терапией ингибиторами ФНО-α и важность поддержания ремиссии (особенно у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания, находящихся на терапии ингибиторами ФНО-α), преимущество поддержания ремиссии ингибиторами ФНО-α в краткосрочном периоде, вероятно, имеет большее значение, нежели потенциальные риски для плода.”

FcRn-опосредованный активный транспорт IgG через плаценту

- Активный транспорт IgG через плаценту осуществляется с участием неонатального Fc рецептора (FcRn) прикрепляющегося к Fc-области¹

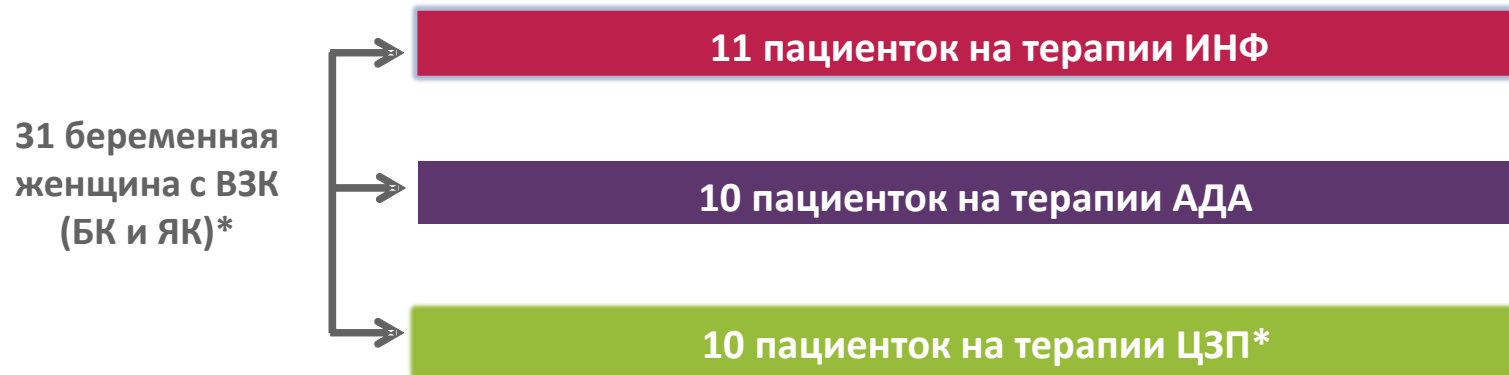


По данным исследований Fab-фрагмент без Fc-фрагмента передавался плоду в количествах незначительных или неподдающихся измерению³

Трансплацентарный перенос и-ФНО- α у беременных с ВЗК

исследование. Иницированное исследование (IIS)

- В день родов производился забор крови у матери, у новорожденного и из пупочной вены
- Уровни препаратов измерялись методом ELISA



- Всего родилось 33 младенца без врожденных аномалий или серьезных осложнений
- В группе ЦЗП родилось 2 двойни – всего 12 младенцев

и-ФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α , ЦЗП – цертолизумаба пэгол; АДА – адалимумаб; ИНФ – инфликсимаб; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит; ELISA (The enzyme-linked immunosorbent assay)- иммуноферментный анализ

* ЦЗП зарегистрирован для болезни Крона

Результаты измерения концентрации препаратов

	ИНФ	АДА	ЦЗП
Пациентки, N	11	10	10
Концентрация препарата в крови плода в день родов, мкг/мл (диапазон)	2.9 – 39.5	4.28 – 17.7	<2
Медиана соотношения концентраций [пупочная вена: кровь матери], % (диапазон)	160 (87 – 400)	179 (98 – 293)	3.9 (1.5 – 24)
Определение на протяжении (нед, мес)	2 – 7 мес	≥11 нед	Не проводилось*

* При обнаружении концентрации препарата выше уровня определения ежемесячно проводилось повторное измерение (до достижения неопределяемого уровня)

ЦЗП – цертолизумаба пэгол; АДА – адалимумаб; ИНФ – инфликсимаб

Оценка исходов беременности у пациентов, получавших терапию цертолизумаба пэголом¹



Оценка исходов беременности у пациенток, получавших терапию цертолизумаба пэголом¹

§

- 339 отчетов о беременности с известным исходом.
- Из них: 226 (66,7%) **проспективных** отчетов с известными исходами беременности
- БК – 132 (58,4%)
РБ* – 78 (34,5%)
Другие** – 16 (7,1%)
- Средний возраст матери: 31,3 года

БК – болезнь Крона, *РБ – ревматические болезни (ревматоидный артрит, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит),

** диагноз не указан

§ Препарат Симзия® зарегистрирован для терапии ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита, псориатического артрита и болезни Крона. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 24.09.2014 РУ ЛП-000008

http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Ne_trebuets_vnesenia\Net_ND_IZM\450471\IP&idReg=16676&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2 Дата посещения 01.06.2016

1. Clowse, et al: Pregnancy outcomes after CZP//The Journal of Rheumatology 2015; 42:12; doi:10.3899/jrheum.140189

Исходы беременностей у пациенток с аутоиммунными заболеваниями (преимущественно с БК), получавших терапию ЦЗП¹

Исход, n (%)	Проспективные отчеты, n=226	Ретроспективные отчеты, n=113
Рождение живого ребенка	185 (81,5)	72 (63,7)
Самопроизвольный аборт	21 (9,3)	31 (27,4)
Искусственное прерывание беременности (по желанию матери, медицинским показаниям)	22 (9,8)	10 (8,8)
Внутриутробная гибель плода/мертворождение	1 (0,4)	0
Внематочная беременность	-	-
Пузырный занос	-	-
Врожденные аномалии развития	8 (3,5)	4 (3,5)

ЦЗП : риск врожденных аномалий развития и невынашивания сопоставим с общей популяцией

Регион	Значимые врожденные дефекты	Невынашивание
Европа (общая популяция) ^{1,2}	2-2,4 %	10-20%
США (общая популяция) ^{3,4}	3-5%	5,96-11,18%
На препарате Симзия® ⁵	3,5 % (без четкого профиля)*	9,3-15%

* Примеры врожденных аномалий развития: везикоуретеральный рефлюкс; синдром делеции хромосомы 22q11.2; стеноз привратника; задняя анкилоглоссия; полидактилия; киста почки; анальные фистулы; косолапость.

* Международная база данных по переносимости медицинских препаратов компании «ЮСБ»

1. <http://www.eurocat-network.eu/content/Stat-Mon-Report-2012.pdf> дата посещения сайта 01.06.2016;
2. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and Unintended Pregnancies Worldwide in 2012 and Recent Trends//Studies in Family Planning 2014; 45(3): 301–314
3. Mai TC et al Brief Report Population-Based Birth Defects Data in the United States, 2008 to 2012: Presentation of State-Specific Data and Descriptive Brief on Variability of Prevalence//Published online 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary. com). Doi: 10.1002/bdra.23461
4. Marian F. MacDorman et al Fetal and Perinatal Mortality: United States, 2013//National Vital Statistics Reports 2015; 64 (8).
5. Clowse MEB et al, J Rheumatol. 2015;42(12):2270–2278.



Благодарю за внимание!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СИМЗИЯ® (ЦЕРТОЛИЗУМАБА ПЭГОЛ)

Регистрационный номер: ЛП-000008

Торговое название: Симзия®

МНН: цертолизумаба пэгол (certolizumab pegol) Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: на 1 мл препарата: активное вещество: цертолизумаба пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. Показания к применению: Ревматоидный артрит (РА): Лечение РА умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет): в комбинации с метотрексатом (МТ) при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая МТ, или в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ. Болезнь Крона (БК): лечение БК с умеренной и высокой степенью активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая Анкилозирующий спондилит (АС) и аксСпА без рентгенологических признаков АС. АС: лечение тяжелого активного АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых. АксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления, проявляющимися в повышении концентрации СРБ и/или с соответствующими изменениями при магнитно-резонансной томографии (МРТ), при недостаточном ответе на терапию НПВП или при их непереносимости. Псориатический артрит (ПсА): Лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с МТ при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ. Противопоказания: повышенная чувствительность к цертолизумаба пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомироз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.), пневмоцистные и вирусные инфекции; включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по NYHA (классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта. Способ применения и дозы: подкожно. Препарат Симзия® применяется в виде готового раствора для инъекций 200 мг. Индукционная доза: рекомендуемая индукционная доза для взрослых пациентов составляет 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в 1-й день лечения, на 2-й и 4-й неделе лечения. Поддерживающая доза РА: После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. Для поддерживающего лечения заболевания возможно использование альтернативного режима дозирования 400 мг 1 раз в 4 недели. БК: После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза для взрослых пациентов составляет 400 мг 1 раз в 4 недели. АС: После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели. АксСпА без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита: После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели. ПсА: После индукционной дозы рекомендованная поддерживающая доза препарата Симзия® для взрослых пациентов составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. После ответа на терапию возможно использование альтернативного режима дозирования 400 мг 1 раз в 4 недели. Особые указания и меры предосторожности: Инфекции: Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, в том числе хронических и местных очагов инфекции, до назначения препарата Симзия®, в ходе лечения и после его окончания. При применении ингибиторов ФНО, включая препарат Симзия®, сообщалось о сепсисе, туберкулезе и других тяжелых инфекциях с бактериальными, микобактериальными, инвазивными грибковыми, вирусными и/или паразитарными возбудителями. В случае развития тяжелой инфекции лечение препаратом Симзия® следует прекратить. Туберкулез: Как и на фоне применения других ингибиторов ФНОα при лечении препаратом Симзия® отмечались случаи реактивации туберкулеза или новые случаи туберкулеза (включая милиарный легочный туберкулез, туберкулез внелегочной локализации и диссеминированную форму заболевания). До начала лечения препаратом Симзия® всем пациентам необходимо провести соответствующее обследование для исключения активного или скрытого (латентного) туберкулеза. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, обращая внимание на возникновение таких симптомов, как упорный кашель, отделение мокроты, снижение массы тела, субфебрильная лихорадка, которые могут свидетельствовать о наличии туберкулеза. Если активный/латентный туберкулез диагностирован до начала терапии или на фоне лечения, не следует начинать или продолжать лечение препаратом Симзия®, и должна быть начата соответствующая противотуберкулезная терапия. Реактивация вирусного гепатита В (HBV): Сообщалось о случаях реактивации вирусного гепатита В у пациентов, являющихся хроническими носителями данного вируса (в том числе имеющих положительный поверхностный антиген), которые получали ингибиторы ФНОα, включая препарат Симзия®. В некоторых случаях заболевание имело летальный исход. Перед назначением препарата Симзия® пациенты должны пройти обследование для выявления вируса гепатита В и должны находиться под постоянным наблюдением для своевременного выявления признаков и симптомов активной HBV инфекции в течение всего курса терапии и в последующие несколько месяцев после окончания лечения. Вакцинация: Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, допускается, за исключением применения живых или живых ослабленных вакцин. Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания: В клинических исследованиях лимфома и злокачественные новообразования чаще встречались у пациентов, получавших препарат Симзия® по сравнению с пациентами группы плацебо. Поэтому у данной группы пациентов лечение препаратом Симзия® рекомендуется назначать с осторожностью. Рак кожи: При применении ингибиторов ФНО, включая препарат Симзия®, сообщалось о случаях меланомы и карциномы из клеток Меркеля. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи всех пациентов в ходе терапии. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): следует соблюдать осторожность при лечении ингибиторами ФНОα пациентов с ХОБЛ, пациентов, имеющих повышенный риск развития злокачественных новообразований в связи с активным курением. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН): Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН I-II функционального класса по классификации NYHA. Препарат Симзия® следует отменить при впервые диагностированной ХСН или ее прогрессировании. Реакции повышенной чувствительности: В редких случаях после введения препарата Симзия® могут быть: ангионевротический отек, одышка, снижение артериального давления, высыпания на коже, сывороточная болезнь и крапивница, при возникновении которых введение препарата Симзия® следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение. Неврологические нарушения: Применение ингибиторов ФНО-α в редких случаях ассоциировалось с развитием новых или нарастанием тяжести уже существующих клинических симптомов и/или рентгенологических признаков демиелинизирующего заболевания, включая рассеянный склероз. Иммуносупрессия: нельзя исключить вероятность угнетения иммунной системы организма и снижения сопротивляемости организма инфекциям и злокачественным новообразованиям. Образование антител: Лечение препаратом Симзия® может сопровождаться образованием антинуклеарных антител (АНА) и, нечасто, развитием «волчаночноподобного» синдрома, при появлении которого лечение должно быть прекращено. Гематологические реакции: Сообщалось о редких случаях панцитопении и очень редких случаях апластической анемии при использовании ингибиторов ФНОα. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Симзия® пациентам с выраженными изменениями показателей крови. Пожилые пациенты: При назначении препарата Симзия® рекомендуется соблюдать осторожность в связи с возможно более высокой частотой развития инфекций. Влияние на показатели свертываемости крови: На фоне применения препарата Симзия® возможно ложноположительное повышение АЧТВ (активированное частичное тромбопластинное время) у пациентов, не имеющих нарушений свертываемости крови. Хирургические вмешательства: При хирургическом вмешательстве во время лечения препаратом Симзия® пациенту необходимо обеспечить постоянное наблюдение для своевременного выявления признаков инфекций и принятия соответствующих мер. Побочное действие: Наиболее часто наблюдались нежелательные реакции, относящиеся к группе «инфекции и инвазии» – 14,4% на препарате Симзия® и 8,0% в группе плацебо, «общие расстройства и реакции в месте введения» – 8,8% на препарате Симзия® и 7,4% в группе плацебо, «нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки» – 7,0% на препарате Симзия® и 2,4% в группе плацебо. Профиль безопасности при применении у больных аксСпА и ПсА соответствовал таковому у больных РА и предшествующему опыту применения. У пациентов с БК в контролируемых исследованиях серьезные нежелательные явления отмечены в 10,8% на препарате Симзия® и 8,6% в группе плацебо. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), частота не установлена. Часто – бактериальные инфекции (включая абсцесс), вирусные инфекции, зоонозифилия, эозинофилия, лейкопения, головная боль, нарушения чувствительности, повышение артериального давления, тошнота, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, сыпь, гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд, реакции в месте инъекции. Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по применению лекарственного препарата Симзия® для медицинского применения, Регистрационный номер: ЛП-000008, дата пересмотра инструкции: 24 сентября 2014 года. Условия хранения: В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Полную информацию читайте в инструкции по применению лекарственного препарата Симзия® для медицинского применения, Регистрационный номер: ЛП-000008, дата пересмотра инструкции: 24 сентября 2014 года.