

# Возможности модификации терапии у пациентов с анкилозирующим спондилитом, достигших частичной ремиссии на фоне лечения адалимумабом: данные реальной практики

А.В. Петров<sup>1</sup>, Я.О. Шевнина<sup>2</sup>, А.С. Гаффарова<sup>1</sup>, Н.В. Матвеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет

им. В.И. Вернадского» 295051, Российская Федерация, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» 295017, Российская Федерация, Симферополь, ул. Киевская, 69

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU 295051, Russian Federation, Simferopol, Lenin boulevard, 5/7

<sup>2</sup>Crimean Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko 295017, Russian Federation, Simferopol, Kievskaya str., 69

**Контакты:** Петров Андрей Владимирович, petroff14@yandex.ru

**Contacts:** Andriy Petrov, petroff14@yandex.ru

**Поступила** 20.12.2019  
**Принята** 13.11.2020

**Цель исследования** — оценить длительность сохранения ремиссии или статуса неактивного заболевания у больных анкилозирующим спондилитом с частичной ремиссией на фоне лечения адалимумабом (АДА) после его отмены.

**Материалы и методы.** Наблюдались 26 больных с анкилозирующим спондилитом, у которых в результате длительного применения (в течение 24 месяцев и более) АДА в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели наблюдалась частичная клиническая ремиссия заболевания. АДА отменялся после 3–4-месячного периода применения в деэскалационном режиме в виде 1 инъекции (40 мг) 1 раз в 4 недели. После отмены АДА больные продолжали принимать нестероидные противовоспалительные препараты, сульфасалазин в дозе 1,5–2 г в сутки ( $n=11$ ) и метотрексат 10 мг в неделю ( $n=3$ ). Оценка клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров анкилозирующего спондилита проводилась через 3, 6 и 12 месяцев после отмены АДА.

**Результаты и обсуждение.** Через 6 месяцев частичная ремиссия анкилозирующего спондилита сохранялась у 12 (46,2%), а через 12 месяцев — у 10 (38,5%) больных. Низкая активность заболевания (BASDAI <4) отмечена у 14 (53,8%) и 12 (46,2%) больных соответственно.

**Заключение.** В течение 12 месяцев после отмены АДА обострение анкилозирующего спондилита наблюдалось у 53,8% больных с частичной клинической ремиссией.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, частичная клиническая ремиссия, адалимумаб, индекс ASDAS-СРБ, индекс BASDAI

**Для цитирования:** Петров АВ, Шевнина ЯО, Гаффарова АС, Матвеева НВ. Возможности модификации терапии у пациентов с анкилозирующим спондилитом, достигших частичной ремиссии на фоне лечения адалимумабом: данные реальной практики. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):691–694.

## POSSIBILITY OF TREATMENT MODIFICATION IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACHIEVED OF PARTIAL REMISSION ON TREATMENT WITH ADALIMUMAB: REAL PRACTICE DATA

Andrey V. Petrov<sup>1</sup>, Yana O. Shevnina<sup>2</sup>, Anife S. Gaffarova<sup>1</sup>, Natalia V. Matveeva<sup>1</sup>

**Objective.** To assess the duration of remission or inactive disease status in patients with achieved partial remission due to treatment with adalimumab (ADA) after its discontinuation.

**Materials and methods.** A dynamic observation was conducted of 26 patients with ankylosing spondylitis with partial remission achieved due to prolonged use (for 24 months or more) of subcutaneous injections of 40 mg ADA once every two weeks. The discontinuation of ADA was carried out after a 3–4 month period of its use in de-escalation mode in the form of 1 injection (40 mg) once every 4 weeks. After discontinuation of ADA, patients continued to take non-steroidal anti-inflammatory drugs, sulfasalazine at a dose of 1.5–2 g per day (11 patients) and methotrexate 10 mg per week (3 patients). Assessment of the clinical, laboratory and ultrasonographic parameters of ankylosing spondylitis was carried out in 3, 6 and 12 months after the abolition of the ADA.

**Results and discussion.** Among the observed patients, partial clinical remission of ankylosing spondylitis maintained after 6 months in 12 (46.2%) patients, and after 12 months — in 10 (38.5%). A low degree of ankylosing spondylitis activity (BASDAI <4) was maintained for 6 months after the abolition of ADA in 14 (53.8%) patients, and after 12 months — in 12 (46.2%).

**Conclusion.** Within 12 months after cancellation of ADA, ankylosing spondylitis exacerbation was observed in 53.8% of patients with initially achieved partial clinical remission.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, partial clinical remission, adalimumab, ASDAS-CRP index, BASDAI index

**For citation:** Petrov AV, Shevnina YO, Gaffarova AS, Matveeva NV. Possibility of treatment modification in patients with ankylosing spondylitis achieved of partial remission on treatment with adalimumab: real practice data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):691–694 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-691-694

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой хроническое аутовоспалительное заболевание с прогрессирующим течением, приводящее к значительному снижению качества жизни больных из-за боли, скованности, нарушения функции позвоночника

и суставов [1, 2]. Возможности лечения АС ограничены длительным применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина (при вовлечении в процесс периферических суставов), лечебной физкультуры и генно-инженерных

биологических препаратов (ГИБП) — ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) [3, 4]. В результате применения ГИБП у многих больных АС развивается ремиссия заболевания или стойкое снижение активности воспалительного процесса [5–8]. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности постепенной деэскалации противовоспалительной терапии с отменой ГИБП [9, 10]. В то же время данные исследований, в которых больные аксиальным спондилоартритом, включая АС, наблюдались после отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$ , свидетельствуют о том, что в течение последующих 6 месяцев у многих из них возникает обострение АС, которое часто требует возобновления терапии ГИБП [11, 12].

**Целью исследования** была оценка длительности сохранения ремиссии или статуса неактивного заболевания у больных с частичной ремиссией на фоне лечения АДА после его отмены.

### Материалы и методы

В исследование были включены 26 больных АС, соответствовавших Нью-Йоркским модифицированным критериям 1984 г. [14], у которых в результате длительного применения (в течение 24 месяцев и более) АДА в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели наблюдалась частичная клиническая ремиссия АС. Медиана продолжительности лечения АДА до включения в исследование составила 2,9 [2,1; 3,8] года. Критериями частичной клинической ремиссии АС были значения не выше 2 пунктов (по шкале от 1 до 10) каждого из 4 доменов: общая оценка активности заболевания пациентом, боль (вопрос 2 индекса BASDAI), функциональный статус (индекс BASFI) и воспаление (среднее значение вопросов 5 и 6 индекса BASDAI) [15]. Для всех включенных в исследование больных значения индекса ASDAS-CPB были менее 1,3 [15], а индекса BASDAI — 2 и менее.

Среди наблюдаемых больных было 2 женщины и 24 мужчин, медиана возраста составила 37,2 [25,2; 50,5] года, длительность заболевания варьировала от 14 месяцев до 24 лет (медиана — 10,8 [2,3; 21,0] года). Всем больным АДА назначался в качестве первого ГИБП. У 18 (69,2%) больных была развернутая стадия АС, у 8 (30,8%) — поздняя. Антиген HLA-B27 выявлен у 21 больного (80,7%). Перед назначением АДА вовлечение в процесс тазобедренных суставов наблюдалось у 11 (42,3%), периферических суставов — у 14 (53,8), энтезисы — у 10 (38,5%), а дактилиты — у 4 больных (15,4%). Внескелетные проявления заболевания обнаружены у 4 больных: у 2 — рецидивирующий

увеит и у 2 — аортит с формированием аортального порока сердца. При рентгенологическом исследовании позвоночника у 8 (30,8%) больных выявлены синдесмофиты.

Пациенты, у которых в течение 6 месяцев сохранялась частичная клиническая ремиссия, переводились на деэскалационный режим применения АДА с подкожным введением 40 мг препарата 1 раз в 4 недели. Через 3–4 месяца при сохранении частичной ремиссии АДА отменялся. После отмены АДА все больные продолжали постоянно принимать НПВП, 11 получали сульфасалазин в дозе 1,5–2 г в сутки, 3 — метотрексат подкожно в дозе 10 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю. После отмены АДА пациенты наблюдались в клинике через 3, 6 и 12 месяцев. Определялись индексы BASDAI, BASFI, ASDAS-CPB. Состояние суставов и энтезисов оценивалось с помощью ультразвукового исследования в серой шкале (аппарат ESAOTE MyLab 50 с линейным датчиком частотой от 12 до 18 МГц) и энергетического доплера.

Статистическая обработка проводилась с применением программы Microsoft Office Excel и MedStat. Соответствие показателей нормальному закону распределения оценивалось по величине асимметрии и эксцесса и с помощью критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При распределении, отличном от нормального, определяли медиану ( $Me$ ) [25-й; 75-й перцентили]. При нормальном распределении для сравнения показателей применяли  $t$ -критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, — критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В течение 12 месяцев после отмены АДА отмечалось постепенное увеличение интенсивности боли в спине, клинических и ультрасонографических признаков воспаления суставов и энтезисов с повышением индекса BASDAI и MASES к 6-му и 12-му месяцу наблюдения, индексов BASFI, ASDAS-CPB, количества припухших суставов и уровня CPB к 12-му месяцу наблюдения (табл. 1).

Через 12 месяцев после отмены АДА критериям частичной клинической ремиссии соответствовали только 30,8% больных, неактивное заболевание наблюдалось у 53,8% больных, а низкая активность по индексу BASDAI — у 46,2% (табл. 2). Таким образом, обострение АС (повышение значения индекса BASDAI более 4) отмечалось у 53,8% больных. Через 12 месяцев у 14 больных значительно увеличилась интенсивность боли в спине, которая

**Таблица 1.** Динамика основных клинических и лабораторных показателей в течение 12 месяцев после отмены АДА,  $Me$  [25-й; 75-й перцентили]

Показатель (индекс)	Месяц 0	Месяц 3	Месяц 6	Месяц 12
Индекс BASDAI	1,4 [0,7; 2,0]	2,5 [1,7; 3,2]	4,4 [3,4; 5,8]*	5,7 [3,5; 7,2]*
Индекс ASDAS-CPB	0,7 [0,5; 1,2]	1,0 [0,6; 2,1]	1,4 [0,7; 2,4]	1,9 [1,0; 2,7]*
Индекс BASFI	1,2 [0,5; 2,0]	2,7 [1,0; 4,3]	3,8 [1,5; 5,2]	4,4 [1,8; 6,0]*
Количество болезненных суставов (из 44)	0,0 [0,0; 0,0]	0,2 [0,0; 0,7]	1,5 [0,8; 2,2]	2,2 [0,5; 4,2]*
Выраженность боли, по числовой рейтинговой шкале	0,8 [0,0; 1,8]	1,5 [1,0; 3,4]	3,1 [2,7; 4,6]*	5,4 [3,6; 6,4]*
Количество припухших суставов (из 44)	0,2 [0,0; 1,0]	1,1 [0,4; 1,8]	2,5 [0,4; 4,2]	2,5 [0,8; 4,8]
Индекс MASES	0,0 [0,0; 0,0]	0,2 [0,0; 1,2]	1,2 [0,2; 2,0]*	1,6 [0,0; 2,0]*
CPB, мг/л	2,1 [0,2; 4,8]	3,8 [1,2; 8,5]	5,5 [2,4; 7,8]	7,1 [4,7; 11,9]*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением; CPB — С-реактивный белок.

**Таблица 2.** Число больных с частичной клинической ремиссией, неактивным заболеванием и низкой активностью в течение 12 месяцев после отмены АДА

Активность анкилозирующего спондилита		Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Частичная клиническая ремиссия	<i>n</i>	26	22	12	8
	%	100,0	84,6	46,2	30,8
Неактивное заболевание, ASDAS-CPБ <1,3	<i>n</i>	26	25	15	14
	%	100,0	96,2	57,7	53,8
Низкая активность, BASDAI <4	<i>n</i>	26	22	14	12
	%	100,0	84,6	53,8	46,2

не контролировалось приемом НПВП, у 15 пациентов появились клинические и ультрасонографические признаки синовита (у 5 — коленных, у 6 — тазобедренных суставов, у 7 — суставов стоп), у 2 больных отмечалось развитие дактилитов. Клинические и ультрасонографические признаки рецидива энтезита наблюдались у 8 больных в тех же локациях, что и до начала лечения АДА: в области больших вертелов бедренных костей ( $n=3$ ), в зонах прикрепления связок коленного сустава ( $n=4$ ) и ахилловых сухожилий ( $n=2$ ). Наличие пальпаторной болезненности энтезисов у всех больных сопровождалось ультрасонографическими признаками воспаления в виде утолщения и снижения эхогенности сухожилия или связки в области энтезиса. Следует отметить, что наиболее ранними симптомами обострения АС, которые появлялись уже на 3-м месяце наблюдения, были повышение интенсивности боли в спине ( $n=5$ ), энтезит собственной связки надколенника ( $n=3$ ) и области больших вертелов бедренных костей ( $n=2$ ).

Через 9–12 месяцев после отмены ГИБП 7 больных возобновили лечение АДА по 40 мг 1 раз в две недели и 4 был назначен секукинумаб в дозе 150 мг. Через 3 месяца у всех этих больных значения индекса ASDAS<sub>CPБ</sub> были менее 1,3.

### Обсуждение

В последние годы было проведено несколько исследований по оценке возможности отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$  при достижении ремиссии или низкой активности у больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА). При раннем (не рентгенологическом) аксСпА с длительностью заболевания до 3 лет частота сохранения низкой активности в течение 6–12 месяцев после отмены инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта варьировала от 23 до 94% [12, 16–19]. Результаты исследований, оценивающих возможность сохранения низкой активности

аксСпА без применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  у больных с длительным анамнезом заболевания и соответствующих Нью-Йоркским критериям диагноза АС, менее оптимистичны. У большинства (от 73 до 97,6%) пациентов с развернутой стадией АС в ранние сроки после отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$  развивалось обострение заболевания, требовавшее их повторного назначения [11, 20–22], хотя следует отметить, что во всех этих исследованиях длительность терапии ингибиторов ФНО- $\alpha$  перед их отменой была относительно небольшой, в основном до 6 месяцев.

В настоящем исследовании продолжительность применения АДА перед отменой была гораздо больше — более 2 лет. Пациенты перед отменой АДА в течение 3–4 месяцев проходили период с удлинением интервала между подкожными инъекциями АДА. Также следует отметить продолжение терапии сульфасалазином и метотрексатом у пациентов с исходным поражением периферических суставов и длительное применение НПВП. По-видимому, эта терапия могла способствовать сохранению частичной ремиссии и низкой активности АС у наших пациентов, несмотря на то, что они имели достаточно большую длительность заболевания (в среднем — 10,8 года), соответствовали Нью-Йоркским критериям диагноза АС, и у 30,8% из них уже сформировались синдесмофиты.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Ревматология: Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 464. [Rheumatology: Russian Clinical Guidelines. Edited by Nasonov EL. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 464. (In Russ.)].
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016;374(26):2563–2574. DOI: 10.1056/NEJMr1406182
3. Эрдеc ШФ. Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):508–509. [Erdes SF. Updated ASAS-EULAR guidelines for axial spondyloarthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):508–509 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-508-509
4. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210770
5. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis Rheum. 2005;52(2):582–591. DOI: 10.1002/art.20852
6. Yates M, Hamilton LE, Elender F, et al. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. J Rheumatol. 2015;42(7):1177–1185. DOI: 10.3899/jrheum.141335
7. Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients

- who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*. 2011;30(7):993–996. DOI: 10.1007/s10067-011-1722-5
8. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, et al. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):707–711. DOI: 10.1007/s10067-013-2372-6
  9. Sebastian A, Wojtala P, Lubiński L, et al. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitors therapy. *Reumatologia*. 2017;55(4):157–162. DOI: 10.5114/reum.2017.69775
  10. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1200–1209. DOI: 10.1093/rheumatology/keu461
  11. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R439–R444. DOI: 10.1186/ar1693
  12. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab (ADA) in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (NR-AXSPA). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:213. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
  13. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1876–1886. DOI: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1876::AID-ART326>3.0.CO;2-F
  14. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–368. DOI: 10.1002/art.1780270401
  15. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811–1818. DOI: 10.1136/ARD.2008.100826
  16. Lee H, Jung Y, Song S, et al. Dosage and duration of etanercept therapy for ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017;33(1):69–75. DOI: 10.1017/S0266462317000150
  17. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1212–1215. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201010
  18. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):815–822. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-201766
  19. Haibel H, Heldmann F, Listing J, et al. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment of flare patients in active non-radiographic, axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2211–2213. DOI: 10.1002/art.38014
  20. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313):1187–1193. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08215-6
  21. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: Results of a six-month open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1280–1285. DOI: 10.1093/rheumatology/41.11.1280
  22. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1667–1675. DOI: 10.1002/art.11017

**Петров А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

**Шевнина Я.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-4630>

**Гаффарова А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5610-4760>

**Матвеева Н.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0119-8106>