

Влияние лечения секукинумабом на протяжении двух лет на метаболизм костной ткани у пациентов с рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты ежедневной клинической практики

Image



## Влияние лечения секукинумабом на протяжении двух лет на метаболизм костной ткани у пациентов с рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты ежедневной клинической практики

Источник: Siderius M, Kieskamp SC, Wink F, Kroese FGM, Arends S, Spoorenberg A. The Effect of Two Years of Secukinumab Treatment on Bone Metabolism in Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from Daily Clinical Practice. *Biologics*. 2023 Dec 14;17:161-166. doi: 10.2147/BTT.S434318. PMID: 38115870; PMCID: PMC10728592. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10728592/>

**Рентгенографический аксиальный спондилоартрит (r-axSpA)** характеризуется воспалением, которое может привести как к избыточному формированию, так и к потере костной ткани. Это отражается в изменениях костей, включая рентгенографически подтвержденные образования костной ткани с синдесмофитами и анкилозированием позвоночника, переломами позвонков (VF) и низкой минеральной плотностью костной ткани (BMD). Маркеры костного метаболизма (BTM) являются биомаркерами, которые высвобождаются во время ремоделирования кости остеокластами и остеобластами и, следовательно, *in vivo* отражают метаболизм костной ткани (резорбцию, формирование и минерализацию) и имеют основополагающее значение для изменений костей при axSpA.

Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  (TNFi) и ингибиторами интерлейкина-17 (IL17i) доказало свою эффективность в снижении активности заболевания у пациентов с r-axSpA<sup>1</sup>. Что касается метаболизма костной ткани, было отмечено, что баланс BTM

благоприятствует образованию коллагена (PINP) и минерализации (BALP) в течение первых 3 лет лечения TNFi, что сопровождалось значительным улучшением BMD, особенно поясничного отдела позвоночника<sup>2</sup>. Ранее мы сообщали об отсутствии изменений в сывороточных уровнях BTM в течение 1 года лечения секукинумабом IL17i3. Целью данного исследования было изучение результатов, связанных с костями, и BTM в более долгосрочной перспективе в течение 2 лет лечения секукинумабом у пациентов с r-axSpA в повседневной клинической практике.

## Методы

- В исследование были включены амбулаторные пациенты с r-axSpA, соответствующие критериям классификации ASAS и участвующие в когорте Groningen Leeuwarden axSpA (GLAS), которые начали лечение секукинумабом из-за активного заболевания в период с апреля 2016 года по июнь 2020 года и продолжали это лечение в течение 2 лет. Секукинумаб вводился в виде подкожной инъекции (150 мг) каждые 28 дней. В случае неадекватного клинического ответа частота введений увеличивалась до каждые 21 или 14 дней. Демографические и клинические оценки были получены в ходе регулярных амбулаторных визитов GLAS в течение 2 лет наблюдения<sup>4</sup>.
- Изменения костей оценивались на исходном уровне и через 2 года у пациентов с доступными рентгенограммами. Повреждение позвоночника оценивалось с помощью модифицированной шкалы оценки позвоночника при анкилозирующем спондилите Стоука (mSASSS; 0–72), а поражение шейных фасеточных суставов — по методу оценки «de Vlam» (0–15)<sup>5,6</sup>. Рентгенологические VF оценивались с помощью метода оценки «Genant» (степень 0–3)<sup>7</sup>. BMD поясничного отдела позвоночника (передне-задняя проекция L1–L4) и бедра (общая проксимальная часть бедренной кости) измерялась на исходном уровне с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Окно, в котором были получены исходные данные BMD, составляло  $\pm 1$  год с начала биологической терапии. Z-оценки, количество стандартных отклонений от нормального среднего значения, скорректированных с учетом возраста и пола, рассчитывались с использованием справочной базы данных NHANES.
- Во время всех визитов у пациентов оценивались сывороточные маркеры костного метаболизма. sCTX измерялся методом электрохемилюминесценции, PINP — методом РИА и BALP — методом иммуноферментного анализа. Маркеры костного метаболизма измерялись в сертифицированной и аккредитованной лаборатории. Сыворотку получали от пациентов, не натошак, во время визитов когорты GLAS, проводившихся в фиксированные часы (те же полдня), образцы хранились в течение одного часа при температуре — 20°C до анализа. BTM измеряли и выражали в Z-оценках, которые рассчитывали как число стандартных отклонений (SD) от нормального среднего значения, скорректированного с учетом возраста и пола<sup>2</sup>.
- Статистический анализ был выполнен с помощью SPSS Statistics 23. Результаты, связанные с костями, были исследованы с использованием описательной статистики. Обобщенные оценочные уравнения были использованы для анализа Z-баллов BTM с течением времени у пациентов. Значения  $P < 0,05$  считались статистически значимыми.

## Результаты

Двадцать четыре пациента начали лечение **секукинумабом**, из которых 17 продолжали терапию в течение 2 лет и были включены в настоящий анализ; 53% мужчин, средний возраст  $47 \pm 15$  лет, медианная продолжительность симптомов 20 лет, 82% HLA-B27+, 53% не принимали биологические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (БПМП), и медианный уровень С-реактивного белка (СРБ) 5 мг/л (таблица 1).

- **Секукинумаб** назначался в дозе 150 мг в течение 28 дней ( $n=9$ ), 21 дня ( $n=2$ ) или 14 дней ( $n=6$ ). Средний показатель ASDAS составлял  $3,9 \pm 1,2$  на исходном уровне и значительно улучшился до  $2,2 \pm 1,1$  после 2 лет приема секукинумаба.
- Средний уровень витамина D оставался стабильным в течение последующего наблюдения;  $69,9 \pm 21,8$  на исходном уровне и  $72,2 \pm 28,7$  через 2 года.
- Что касается исхода, связанного с костями, на исходном уровне медианы для Z-оценки BMD составили  $-0,6$  для поясничного отдела позвоночника и  $-0,1$  для бедра,  $3,3$  для mSASSS и  $1,5$  для оценки фасеточных суставов.
- На исходном уровне рентгенологических VF обнаружено не было. Медианы Z-оценок BTM составили  $0,00$ ,  $-0,60$  и  $1,16$  для sCTX, PINP и BALP соответственно.

**Таблица 1.** Базовые характеристики пациентов с r-axSpA, лечившихся секукинумабом в течение 2 лет ( $n=17$ )

Image

| Характеристики                      | Пациенты            |
|-------------------------------------|---------------------|
| Возраст (лет)                       | 47 ± 15             |
| Пол (мужской) (n, %)                | 9 (53)              |
| Продолжительность симптомов (лет)   | 20 (12–31)          |
| HLA-B27+ (n, %)                     | 14 (82)             |
| ВЗК в анамнезе (n, %)               | 1 (6)               |
| Увеит в анамнезе (n, %)             | 3 (18)              |
| Псориаз в анамнезе (n, %)           | 1 (6)               |
| Лечение TNFi в анамнезе (n, %)      | 8 (47)              |
| Текущее использование НПВП (n, %)   | 13 (76)             |
| Текущее использование БПВП (n, %)   | 9 (53)              |
| BASDAI (диапазон 0–10)              | 6,8 ± 1,7           |
| BASDAI ≥4 (n, %)                    | 16 (94)             |
| ASDAS CP                            | 3.9 ± 1,2           |
| ASDAS CPБ ≥2.1 (n, %)               | 17 (100)            |
| СРБ (мг/л)                          | 5 (2,5–26)          |
| Повышение СРБ >5 (n, %)             | 8 (47)              |
| 25(OH)D (нмоль/л)                   | 69,9 ± 21,8         |
| sCTX (пг/мл) 287,0                  | 287,0 (175,5–370,3) |
| Z-оценка sCTX                       | 0,0 (–0,4–1,4)      |
| PINP (мкг/л)                        | 49,9 (39,7–73,9)    |
| Z-оценка PINP                       | 0,6 (0,1–1,6)       |
| BALP (Е/л)                          | 21,3 (16,4–29,3)    |
| Z-оценка BALP                       | 1,2 (–0,2–2,7)      |
| Z-оценка LS BMD                     | –0,6 (–1,5–(–0,4)   |
| Z-оценка BMD тазобедренного сустава | –0,1 (–1,0–0,1)     |
| mSASSS                              | 3,3 (1,3–10,2)      |
| Оценка фасеточных суставов          | 1,5 (0,0–2,8)       |

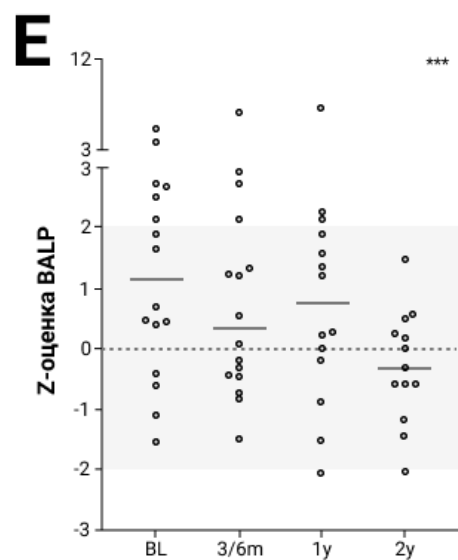
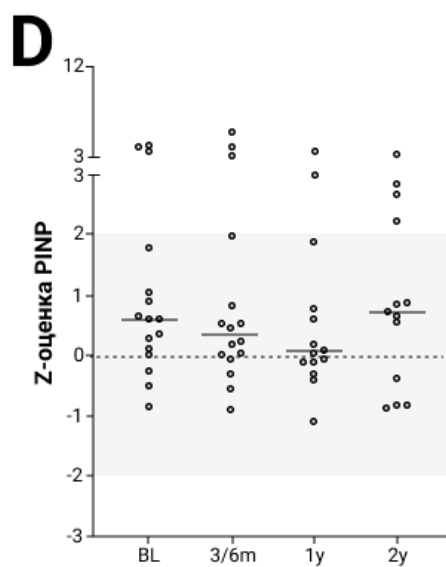
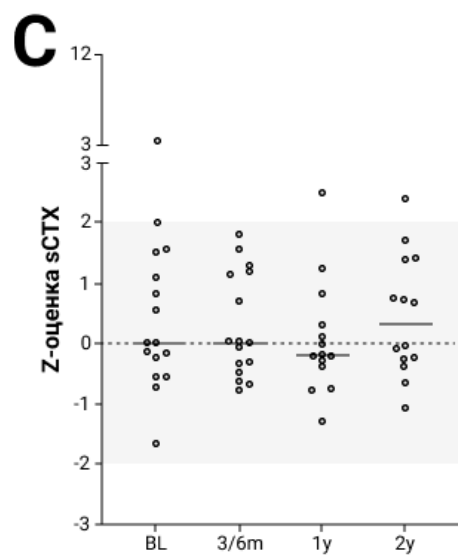
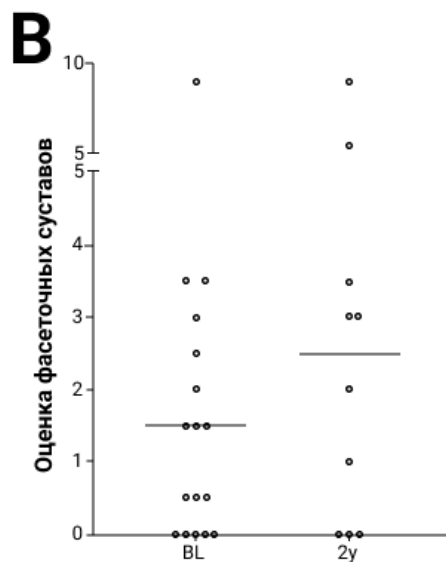
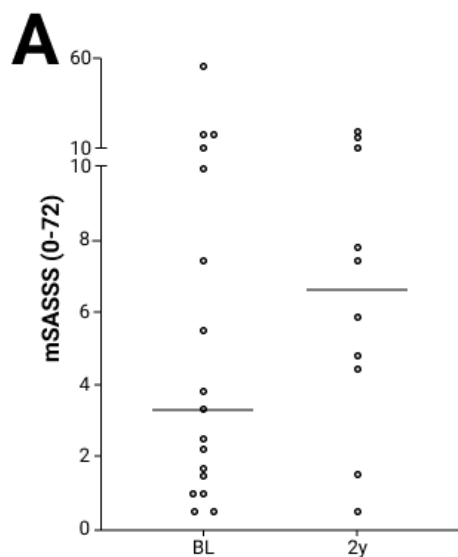
**Примечание:** значения представляют собой среднее значение  $\pm$  SD или медиану (диапазон), если не указано иное.

**Сокращения:** R-axSpA, рентгенологический аксиальный спондилоартрит; HLA-B27+, положительный человеческий лейкоцитарный антиген B27; ВЗК, воспалительное заболевание кишечника; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; БПМП, биологические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание; BASDAI, индекс активности болезни Бехтерева Бата; ASDAScrp, оценка активности болезни Бехтерева с СРБ; СРБ, С-реактивный белок; sCTX, сывороточный С-телопептид коллагена I типа; PINP,

- У десяти пациентов были доступны исходные рентгенологические данные и данные спустя 2 года терапии, их медианные исходные значения составляли 4,7 и 1,0 для mSASSS и оценки фасеточных суставов соответственно, а медианные показатели прогрессирования за 2 года составляли 1,1 и 0,5 единиц (рис. 1А и В).
- Для обоих результатов эта скорость прогрессирования была меньше наименьшего обнаруживаемого изменения (SDC) в 1,8 и 2,3 единицы соответственно. У одного пациента развился травматический VF (3 степени) после падения с лошади.

**Рисунок 1.** Результаты, связанные с костями: mSASSS (А), оценка фасеточных суставов (В) и маркеры костного метаболизма sCTX (С), PINP (D) и BALP (E) у пациентов с r-axSpA, получавших лечение секукинумабом (IL17i) в течение 2 лет (общая группа n=17).

Image



Полоса указывает на медианное значение, а точки представляют индивидуальные значения для пациентов. \*\*\*Указывает р-значение  $<0,001$  по сравнению с исходным уровнем.

Сывороточные уровни sCTX и PINP существенно не изменились во время лечения со средним изменением Z-оценки +0,1 или –0,4 соответственно после 2 лет. Сывороточные уровни BALP значительно снизились со средним изменением Z-оценки –1,2 после 2 лет (Рисунок 1C-E). Анализы чувствительности в подгруппе пациентов, которые наблюдаются уже в течение 3 лет (n=8), показали, что Z-оценки BALP оставались низкими после 3 лет лечения секукинумабом (данные не показаны).

## Обсуждение

В этом исследовании было изучено влияние 2-летнего лечения секукинумабом на метаболизм костной ткани у пациентов с r-axSpA в повседневной клинической практике. Результаты исследования показали низкую прогрессию рентгенографических изменений позвоночника, что подтверждает ранее опубликованные результаты исследования MEASURE 1 и недавнего исследования SURPASS<sup>8,9</sup>. BMD, особенно в поясничном отделе позвоночника, была несколько ниже, чем у других лиц того же возраста и пола, что сопоставимо с данными предыдущих исследований<sup>10</sup>. Из-за короткого периода наблюдения данные о последующей динамике BMD отсутствуют. На исходном уровне VF не наблюдалось, и только один VF произошел во время наблюдения, что было связано с травмой. Кроме того, мы изучили биомаркеры, отражающие базовый метаболизм костей с помощью BTM, используя Z-баллы для коррекции естественного влияния возраста и пола.

Уровни сывороточного BTM, связанные с резорбцией коллагена (sCTX) и образованием коллагена (PINP), оставались стабильными, тогда как BTM, связанные с минерализацией (BALP), через 2 года значительно снизились. В отличие от наших результатов, в исследовании MEASURE 1 абсолютные значения всех BTM оставались стабильными в течение 2 лет приема секукинумаба. При этом процент женщин, включенных в наше исследование, был больше, чем в исследовании MEASURE 1. Снижение минерализации, наблюдаемое во время менопаузы, связано со снижением BALP<sup>11</sup>, однако мы наблюдали снижение BALP в Z-оценках и абсолютных значениях как у мужчин, так и у женщин (данные не показаны), что исключает разницу в гендерном распределении между нашим исследованием и исследованием MEASURE 1 в качестве возможного объяснения.

Еще одним отличием между нашим исследованием и исследованием MEASURE 1 является дозировка, в которой вводился секукинумаб. В нашем исследовании пациенты начинали с 150 мг каждые 28 дней, но у половины пациентов частота введений была увеличена до 150 мг каждые 21 или 14 дней. В исследовании MEASURE 1 пациенты получали 75 мг или 150 мг каждые 28 дней. При этом не упоминалось, сколько и какие пациенты были включены в анализы BTM и была ли разница в течении BALP между группами обеих дозировок. Таким образом, разница в течении BALP между двумя исследованиями могла быть обусловлена дозозависимым эффектом секукинумаба, различиями в характеристиках пациентов или же совокупностью этих аспектов.

Основным ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество пациентов, находящихся под наблюдением. В будущих исследованиях наши результаты должны быть подтверждены на большей группе пациентов. Однако, согласно данным BTM, снижение BALP сохранялось в подгруппе пациентов, которые уже достигли 3 лет наблюдения. Кроме того, наши результаты по

пациентам, получавшим секукинумаб в повседневной клинической практике, соответствуют предыдущим исследованиям *in vitro*, демонстрируя, что подтипы IL17 A и F способствуют остеогенной дифференцировке и минерализации матрикса. Ингибирование подтипов IL17 A и F привело к подавлению остеогенной дифференцировки со значительным снижением минерализации<sup>12</sup>. Это может быть объяснением наблюдаемого снижения BALP, поскольку секукинумаб ингибирует IL17-A, а BALP является существенным посредником минерализации костей.

## Заключение

Image



В заключение следует отметить, что проведенное исследование у пациентов с *raxSpA*, получавших секукинумаб в повседневной клинической практике, показало низкую рентгенографическую прогрессию позвоночника, меньшую, чем SDC, в течение 2 лет лечения. При этом сывороточные уровни BTM, связанные с резорбцией и образованием коллагена, оставались стабильными, тогда как BALP, связанный с минерализацией, значительно снизился через 2 года.

Необходимо проведение длительного исследования на более крупной выборке пациентов для дальнейшего изучения влияния лечения IL17i на сывороточные уровни BALP, которые могут зависеть от дозы, и связать эти результаты с долгосрочными результатами со стороны костной ткани, особенно с изменением BMD.

## Список литературы



1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A и др. Рекомендации ASAS-EULAR по лечению аксиального спондилоартрита: обновление 2022 г. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM и др. Влияние трехлетней терапии блокаторами ФНО-альфа на маркеры ремоделирования костной ткани и их прогностическое значение для прекращения лечения у пациентов с анкилозирующим спондилитом: перспективное продольное наблюдательное когортное исследование. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R98. doi: 10.1186/ar3823 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
3. Siderius M, Arends S, Wink F, Kroese FGM, Spoorenberg A. Стабильные маркеры метаболизма костной ткани, скорректированные по возрасту и полу в течение первого года лечения секукинумабом при рентгенологическом аксиальном спондилоартрите. *Clin Exp Rheumatol*. 2023. doi: 10.55563/clinexprheumatol/i2fnno [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Arends S, Brouwer E, van der Veer E и др. Базовые предикторы ответа и

прекращения терапии блокаторами фактора некроза опухоли-альфа при анкилозирующем спондилите: перспективное продольное наблюдательное когортное исследование. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R94. doi: 10.1186/ar3369 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

5. Криммерс MCW, Франссен MJAM, Вант Хоф МА, Грибнау FWJ, ван де Путте LBA, ван Риль PLCM. Оценка исхода при анкилозирующем спондилите: расширенная рентгенографическая система оценки. *Энн Реум Дис.* 2005;64(1):127–129. doi: 10.1136/ard.2004.020503 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
6. de Vlam K, Mielants H, Veys EM. Вовлечение зигапофизарного сустава в анкилозирующий спондилит: связь с мостовидным синдесмофитом. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1738–1745. [PubMed] [Google Scholar]
7. Генант Х.К., Бу С.И., ван Куйк С., Невитт М.К. Оценка переломов позвонков с использованием полуколичественного метода. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137–1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915 [DOI] [PubMed] [Академия Google]
8. Braun J, Buehring B, Baraliakos X и др. Влияние секукинумаба на минеральную плотность костной ткани и биомаркеры метаболизма костной ткани у пациентов с анкилозирующим спондилитом: двухлетние данные исследования фазы 3, MEASURE 1. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):1037. doi: 10.1186/s12891-021-04930-1 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
9. Baraliakos X, Van der Heijde D, Machado P и др. Pos1115 эффект секукинумаба по сравнению с биоаналогом адалимумаба на рентгенографическое прогрессирование у пациентов с рентгенографическим аксиальным спондилоартритом: анализ подгрупп по исходным синдесмофитам и статусу С-реактивного белка. В: *Scientific Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd и European League Against Rheumatism*; 2023:882.1–883. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.1274 [DOI] [Google Scholar]
10. Arends S, Spoorenberg A, Brouwer E, van der Veer E. Клинические исследования исходов, связанных с костями, и эффекта терапии блокаторами ФНО-α при анкилозирующем спондилите. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(3):259–268. doi: 10.1097/BOR.0000000000000053 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
11. Rai AD, Sherpa ML, Singh A, Thejaswi SG, Bhutia RD. Анализ щелочной фосфатазы костей и гидроксипролина мочи у женщин в пре — и постменопаузе в штате Сикким и его корреляция с минеральной плотностью костей. *J Midlife Health.* 2021;12(4):304–309. doi: 10.4103/jmh.jmh\_73\_21 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
12. Шах М., Маруф А., Гикас П. и др. Двойная нейтрализация ИЛ-17F и ИЛ-17A бимекизумабом блокирует вызванную воспалением остеогенную дифференцировку клеток надкостницы человека. *RMD Open.* 2020;6(2):e001306. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001306 [DOI] [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

11314759/SEC/DIG/12.24/0

---

**Source URL:**

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/rheumatology/axial-spondyloarthritis/vliyanie-lecheniya-sekuinumabom-na-protyazhenii-dvuh-let-na-metabolizm-kostnoy-tkani-u-pacientov-s-rentgenologicheskimi-aksialnymi-spondiloartritami-rezultaty>

*ezhednevnoy-klinicheskoy-praktiki*