



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад:
діюча речовина: голімумаб; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.
Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.
Показання.
Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:
• лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМРП, в тому числі метотрексатом;
• лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.
Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.
Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМРП. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтипи захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.
Анкілозуючий спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозуючого спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію.
Виразовий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.
Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).
Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозуючий спонділіт: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Виразовий коліт: Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні.

Спосіб застосування. Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. Ефективність та безпека застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена. Доступні дані відсутні.
Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 2 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.
Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.07.2017 року.

РНЦ/У/ВУ/01/07/0602

Т.А. Карасевська, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; О.І. Івашківський, А.Л. Новицька, С.В. Покришень, Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

Спондилоартрит, асоційований з виразковим колітом

Клінічний випадок

За даними Європейської організації з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO), близько 2,2 млн мешканців Європи (5 млн осіб в усьому світі) страждають на запальні захворювання кишечника (ЗЗК). 2013 року в Україні зареєстровано 9421 випадок виразкового коліту (ВК; 20,8 на 100 тис. населення). Особливістю ЗЗК є наявність великого спектра позакишкових проявів, які в разі субклінічного (латентного) перебігу ентеропатії є основним (першим) симптомом цієї патології, що зумовлює необхідність обізнаності лікарів різних спеціальностей із зазначеного питання.

Частота позакишкових проявів при ЗЗК сягає 40%. Найбільша їхня частка припадає на тотальні форми виразкового коліту (87,5%) і хворобу Крона із залученням до процесу товстої кишки (29%) або товстої і тонкої кишок (58,1%).

Серед ревматологічних позакишкових проявів виокремлюють такі: периферична артропатія, аксіальне ураження (спондиліт, сакроілеїт), ентезити, гіпертрофічна остеоартропатія, остеопороз тощо. Розрізняють 2 типи артропатії: I тип – олігоарткулярний, що характеризується несиметричним ураженням до 5 суглобів (переважно до патологічного процесу залучаються нижні кінцівки), часто передує клінічним проявам ентеропатії, має гострий перебіг, не призводить до деформацій, при хронізації загострення суглобового синдрому частіше співпадає із загостренням ентеропатії, зустрічається в 4-17% хворих; II тип – поліарткулярний, для нього притаманні симетричне ураження, часто п'ястково-фалангових суглобів, хронічний перебіг незалежно від такого ентеропатії; цей тип може мати як мігруючий, так і стійкий характер та призводити до виникнення ерозивних змін; реєструється в 3-5% випадків. Крім того, в літературі описані випадки поєднання ВК з ревматоїдним артритом.

Аксіальне ураження, спондиліт та сакроілеїт здебільшого мають місце у пацієнтів до 45 років; 25-75% випадків є HLA-B27-асоційованими порушеннями. При цьому ізольований спондиліт зустрічається рідко,

частіше у поєднанні з олігоарткулярним периферичним суглобовим синдромом. Сакроілеїт зустрічається у 25-50% хворих, можливі безсимптомний перебіг, як однобічне, так і двобічне ураження. Класичний анкілозивний спондилоартрит діагностують у 4-10% хворих. Досить часто спондилоартрит може передувати ентеропатії протягом місяців чи навіть років. Важливо також відмітити, що його перебіг не корелює із загостренням чи ступенем активності ентеропатії. При розвитку ентезопатії на тлі ВК частіше залучаються стопи (ахілловий сухожилок і плантарна фасція) та колінні суглоби (сухожилок надколінника). Запалення при ентезитах у подальшому може призводити до ерозивних змін, осифікації, формування п'яткової шпори.

Гіпертрофічна остеоартропатія – це синдром, який включає зміни дистальних фаланг: їх підвищену проліферацію й потовщення (пальці у вигляді «часових скелець» та «барабанних паличок»), а при прогресуванні в перспективі існує ймовірність виникнення періостальної проліферації довгих кісток кінцівок із синовітом суглобів.

Досить частими позакишковими ускладненнями ЗЗК є системний остеопороз, ураження шкіри, анемія (80% випадків), ураження очей (10-13% випадків).

Гепатопакреобілярними проявами ЗЗК є первинний склерозуючий холангіт, холелітаз, тромбоз портальної вени; також можливий розвиток гепатиту та панкреатиту, зумовлений прийомом медикаментів.

Клінічний випадок уперше діагностованого ВК із субклінічним перебігом та ревматологічними проявами

Хворий, 31 рік, госпіталізований до першого ревматологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у січні 2017 р. зі скаргами на набряк суглобів правої та лівої кистей, біль у лівому плечовому та колінних суглобах, шийному та поперековому відділах хребта, а також на ранкову скутість у спині близько 60 хв, біль у ділянці ахіллових сухожилків, більше зліва.

Анамнез захворювання. Вважав себе хворим із 2015 р., коли відчув біль, скутість у поперековому відділі хребта, поступово розвинулася обмеженість рухів; пов'язував це з професійною діяльністю (працює водієм). Останні 2 міс приєдналися біль і скутість у шийному відділі хребта. За рекомендацією невролога приймав тизанідин, мелоксикам, що сприяло деякому покращенню. У листопаді 2016 р. виникли набряк суглобів кистей, біль у п'ятах. Із серпня 2016 р. непокоїть здуття живота, болісні імперативні позиви до дефекації, нестійкість випорожнень (чергування закрепів і проносів); одного разу втратив свідомість під час дефекації; домішки крові чи слизу в калі не помічав. Схуд на 9 кг за останні 6 міс. У жовтні 2016 р. лікувався в гастроентерологічному відділенні, виписаний з діагнозом «Хронічний коліт».

Анамнез життя. Наявність хронічних захворювань заперечує. Травм, операцій, переломів не було. Не курить, алкоголь не вживає. Професійні шкідливості заперечує. Сімейний анамнез щодо ревматичних чи онкологічних захворювань, захворювань кишечника, псоріазу не обтяжений.

Об'єктивне обстеження. Загальний стан відносно задовільний. Конституція нормостенічна, зниженого харчування. Маса тіла 71 кг, зріст 190 см, індекс маси тіла 19,7 кг/м². Положення в ліжку активне. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Слизові оболонки не змінені. Шкірні покриви бліді, висипань немає. Лімфатичні вузли не збільшені. Набухання шийних вен немає. Вени нижніх кінцівок не змінені. Артеріальний тиск 110/70 мм рт. ст. Пульс 80 уд./хв, ритмічний, задовільних властивостей, симетричний, на артеріях нижніх кінцівок не змінений. Межі серця не змінені. Аускультация серця: ритм правильний, частота серцевих скорочень 80 уд./хв. Тони серця ясні, ритмічні. Частота дихання 16/хв. Перкуторний тон надлегеннями чіткий, дихання везикулярне, хрипів немає. При поверхневій пальпації живіт м'який, безболісний; при глибокій пальпації помірно чутлива сигмовидна кишка. Печінка не збільшена, край м'який, безболісний. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Периферичних набряків немає. Фізіологічні випорожнення – схильність до закрепів. Діурез достатній.

Ортопедичний статус. Об'єм рухів у шийному та грудному відділах хребта не змінений: симптом Отта 5 см, екскурсія грудної клітини 6 см. Обмеження рухів у поперековому відділі хребта: симптом Шобера 1,5 см, симптом Томайера 30 см (рис. 1). На момент огляду клінічні ознаки сакроілеїту (симптоми Кушелевського, Патріка) негативні. Суглобовий статус: при обстеженні виявлено набряк IV і V проксимальних міжфалангових суглобів та II п'ястково-фалангового суглоба правої кисті із синюшним забарвленням шкіри над ними та I п'ястково-фалангового суглоба лівої кисті (рис. 2). Помірний набряк у ділянці ахіллового сухожилка (більше зліва). Руки та пальпація суглобів кистей помірно чутливі. Об'єм рухів в інших суглобах достатній. Сила м'язів задовільна. Розладів чутливості немає.

Результати лабораторних досліджень. Загальний аналіз крові: гемоглобін 116 г/л, еритроцити – $4,34 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $6,8 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 36 мм/год, тромбоцити – 394×10^9 /л, гематокрит – 35,9%, паличкоядерні нейтрофіли – 7%, сегментоядерні нейтрофіли – 67%, лімфоцити – 17%, моноцити – 7%, еозинофіли – 2%. Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 4,9 ммоль/л, загальний холестерин – 4,2 ммоль/л, тригліцериди – 1,2 ммоль/л, загальний білірубін – 16,0 мкмоль/л, креатинін – 86 мкмоль/л, сечовина – 4,2 ммоль/л, загальний білок – 81 г/л, γ -глутамілтрансфераза – 16 ОД/л, аланінамінотрансфераза – 14 ОД/л, аспартатамінотрансфераза – 21 ОД/л, сечова кислота – 298 ммоль/л, С-реактивний білок (СРБ) – 96 мг/л, ревматоїдний фактор <12 МО/мл. Загальний аналіз сечі: без клінічно значущих змін. НВsAg – не виявлено; антитіла до HCV (сумарні) – не виявлено. З метою виключення реактивного артриту уrogenітального генезу виконано полімеразну ланцюгову реакцію й уrogenітальний зскрібок; мікоплазму, уреоплазму, хламідії не виявлено.

Пацієнт проконсультований гастроентерологом, як додаткове обстеження призначено визначення рівня фекального кальпротектину (становив 524,38 мкг/г при нормі <50 мкг/г).

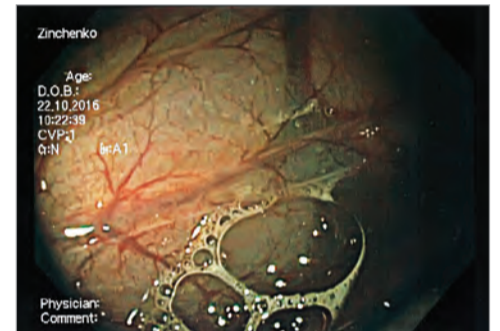
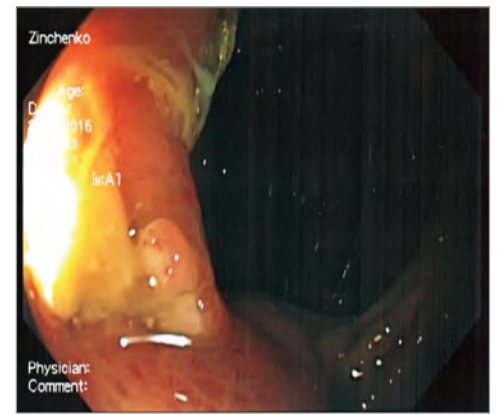
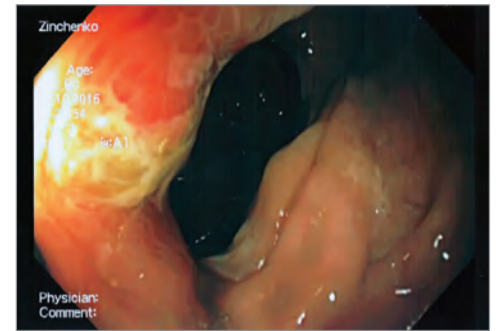


Рис. 3. Слизова оболонка товстої кишки при проведенні колоноскопії

Бактеріологічне дослідження калу: патогенної мікрофлори не виявлено; біфідобактерії 10^7 КУО/мл; лактобацили 10^6 КУО/мл; загальна кількість кишкової палички $1,1 \times 10^8$ КУО/мл; гемолізуюча кишкова паличка не виявлена, протей, клебсієлу, ентеробактер не виявлено; стафілокок, гриби не виявлені.

Результати інструментальних досліджень. Електрокардіографія: ритм синусовий, регулярний, синдром ранньої реполяризації шлуночків. Ехокардіографія: показники в межах норми. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: патології не виявлено. Проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) грудного та попереково-крижового відділу хребта: МРТ-ознаки субхондрального склерозу, зниження висоти міжхребцевих дисків у грудному відділі, крайові ділянки жирової дегенерації. МРТ клубово-крижових з'єднань: патологічних змін не виявлено. За результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії мінеральна щільність кісткової тканини в межах референтних значень. Проведена колоноскопія (рис. 3). Висновок: слизова оболонка гіперемована, набрякла, судинний малюнок збережений. Ерозії, афти, виразки, дивертикули, нориці, рубці відсутні. Взята біопсія.

За результатами гістологічного дослідження у фрагменті слизової оболонки товстої кишки відзначається помірна дифузна запальна інфільтрація, більш виражена в глибоких шарах епітелію (рис. 4). Спостерігається гіперплазія лімфоїдних фолікулів (рис. 5). У клітинному складі запального інфільтрату домінують лімфоцити, плазматичні клітини з дрібновогнищевим скупченнями поліморфоядерних лейкоцитів та еозинофілів (рис. 6).

У слизовій оболонці відзначаються ознаки набряку стрми, осередкові крововиливи (рис. 7); вогнища десквамації поверхневого епітелію з утворенням мікроерозій (рис. 8).

Продовження на стор. 22.



Рис. 1. Обмеження рухів у поперековому відділі хребта. Симптом Томайера



Рис. 2. набряк IV і V проксимальних міжфалангових суглобів правої кисті

Т.А. Карасевська, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;
О.І. Івашківський, А.Л. Новицька, С.В. Покришень, Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

Спондилоартрит, асоційований з виразковим колітом

Клінічний випадок

Продовження. Початок на стор. 21.

У товщі власної пластинки є осередки розростання сполучної тканини зі зміною архітекτονіки крипт.

Частина крипт мають деформовані про-світи, різні розміри і щільність розташування (рис. 9), частина кінцевих відділів крипт не досягає м'язового шару (рис. 10), відзначається вогнищевий перикрипталний склероз (рис. 11).

Спостерігається нерівномірне зниження кількості келихоподібних клітин зі зменшенням кількості вакуолей в них – як у поверхневому епітелії (рис. 12), так і вогнищево в епітелії крипт (рис. 13).

У більшій частині залоз при фарбуванні гематоксилін-еозином кількість і розмір

гострофазові показники активності запального процесу (підвищений рівень СРБ та ШОЕ), результати біопсії слизової кишки та значне підвищення рівня фекального кальпротектину, хворому встановлено остаточний діагноз.

Клінічний діагноз. Серонегативний спондилоартрит, периферична форма, повільно прогресуючий перебіг, II ст. активності, клініко-рентгенологічна стадія I, функціональна недостатність суглобів I ст., асоційований з виразковим колітом, вперше виявленим, проктосигмоїдит середнього ступеня тяжкості в стадії загострення.

Лікування: месалазин 500 мг 3 р/добу; еторикоксид 90 мг 1 р/добу протягом 5 днів, надалі – при болях у суглобах і хребті; комплекс вправ лікувальної фізкультури (ЛФК), розроблений

• біологічна терапія (адалімуаб, інфліксимаб);

• хірургічне лікування (розглядається в разі неефективності медикаментозної терапії і за наявності ускладнень).

Основними принципами лікування спондилоартриту, асоційованого з ВК, є терапія основного захворювання; фізична активність, ЛФК; нестероїдні протизапальні препарати, серед яких перевага надається селективним щодо ЦОГ-2 (з огляду на можливе загострення ентеропатії в разі використання неселективних засобів) як при наявному периферичному артриті, так і в разі аксіального ураження; глюкокортикоїди інтраартикулярно при стійкому периферичному моно- чи олігоартриті. У разі стійкого персистуючого периферичного артриту препаратом вибору для базисної терапії

статусу пацієнта, сповільнення рентгенологічного прогресування захворювання.

У травні 2013 р. Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA) та Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (United States Food and Drug Administration – FDA) для лікування дорослих пацієнтів з помірною та високою активністю ВК схвалений препарат голімуаб, інгібітор ФНП, людське моноклональне антитіло класу IgG1k.

Такі рекомендації були оприлюднені на підставі отриманих результатів двох масштабних досліджень PURSUIT (Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment): PURSUIT-SC (дослідження з індукційної терапії) та PURSUIT-Maintenance (дослідження з підтримувальної терапії). Індукційна терапія голімуабом у випадку ВК була 200 мг і 100 мг підшкірно в тиждень 0 і тиждень 2 відповідно. За результатами рандомізованого контрольованого дослідження ефективності індукційної терапії голімуабом, прийом препарату на тижні 0 та 2 достовірно сприяв досягненню клінічної ремісії

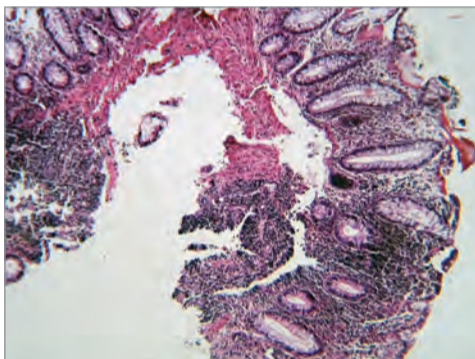


Рис. 4

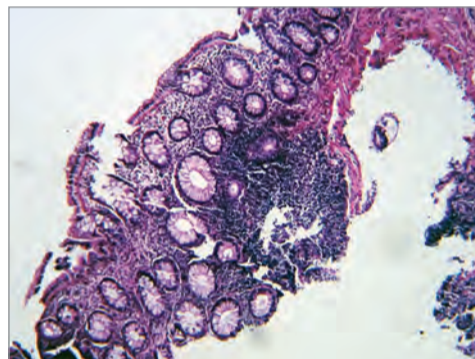


Рис. 5

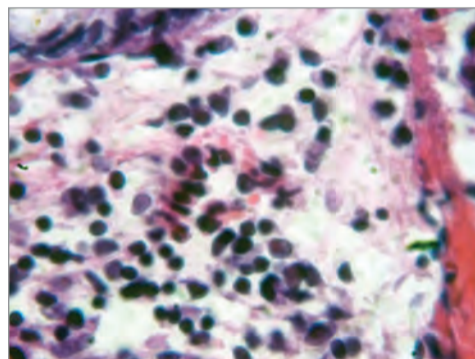


Рис. 6

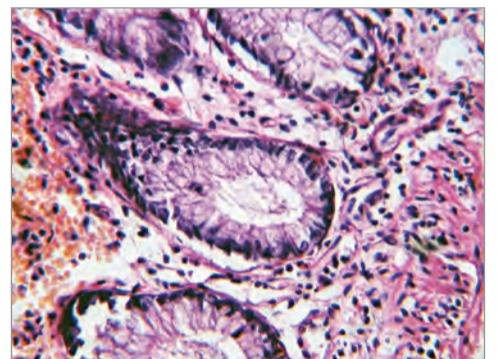


Рис. 7

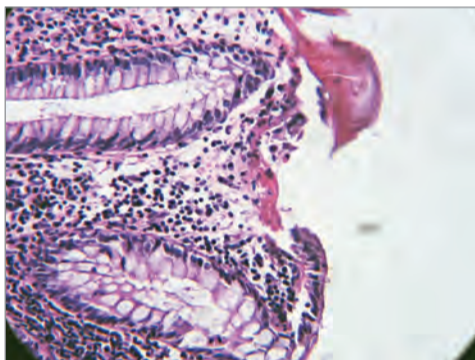


Рис. 8

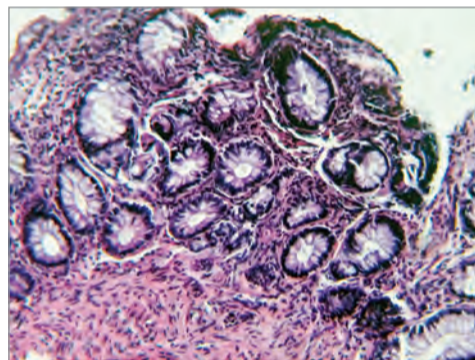


Рис. 9

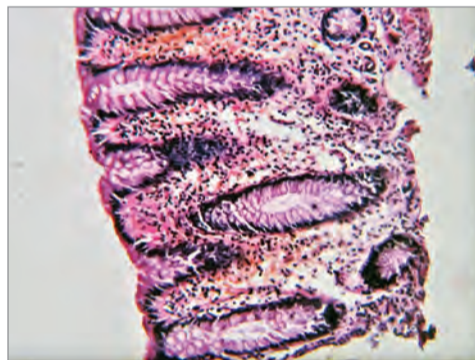


Рис. 10

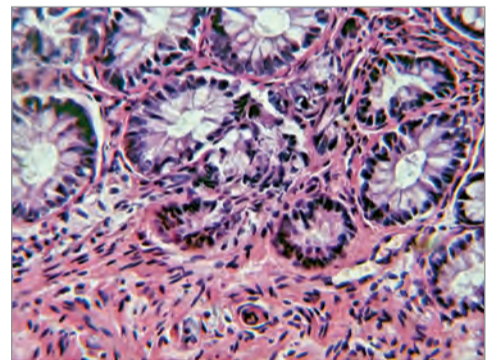


Рис. 11

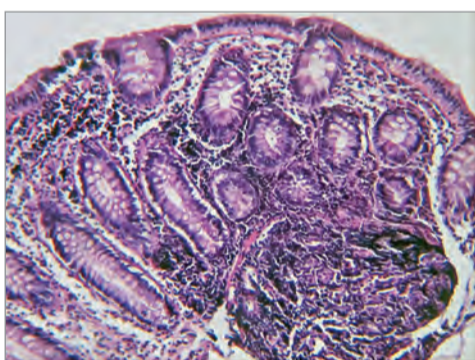


Рис. 12

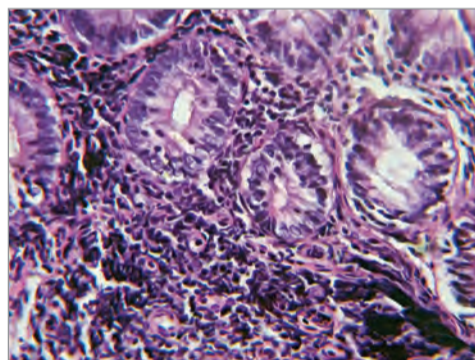


Рис. 13

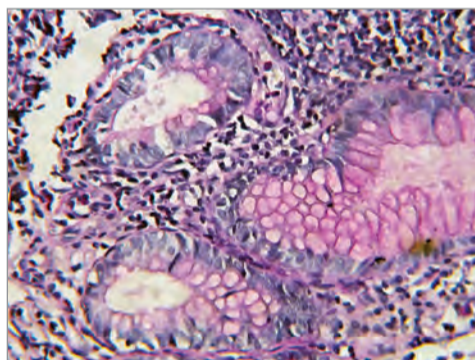


Рис. 14

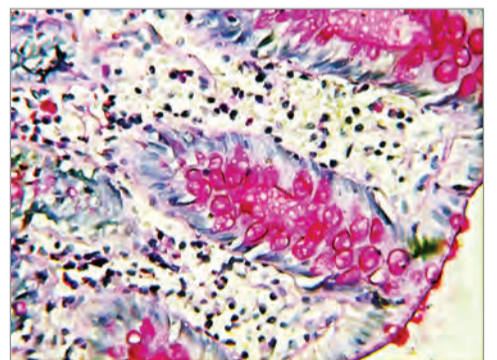


Рис. 15

вакуолей здаються нормальними, але при проведенні PAS-реакції відзначається різке зниження інтенсивності забарвлення муцину, часто забарвлюються тільки контури вакуолей (рис. 14). Норма фарбування при постановці PAS-реакції наведена на рисунку 15.

Таким чином, дифузна (переважно лімфоцитарна) інфільтрація власної пластинки з поширенням на глибокі шари слизової оболонки, порушення архітектоніки крипт, відсутність крипт-абсцесів, зменшення кількості келихоподібних клітин, виявлення вогнищ склерозу у власній пластинці в поєднанні з клінічними даними дозволяють запідозрити виразковий коліт з ознаками хронізації процесу. Наявність мікроерозій, невеликі вогнищеві скупчення нейтрофілів на тлі помірної лімфоцитарної інфільтрації дають підстави стверджувати, що наразі має місце загострення середнього ступеня тяжкості.

Враховуючи запальний характер болю в хребті з обмеженням об'єму рухів, наявний периферичний артрит із синовітами,

для пацієнтів зі спондилоартритами. Хворий виписаний зі стаціонару з покращенням, рекомендовано диспансерне спостереження гастроентеролога та ревматолога за місцем проживання. Також рекомендовано продовжити вищезазначену терапію з подальшим контролем рівня фекального кальпротектину, загального аналізу крові, СРБ через 3 тижні, за потреби, корекцію лікування.

У 2015 р. МОЗ України затверджено уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», згідно з положеннями якого препаратами для лікування ВК є:

• месалазин (режим і форма залежать від локалізації ураження та активності захворювання);

• глюкокортикоїди місцевої (будесонід у вигляді піни, супозиторіїв) та системної дії (тільки в разі високої активності захворювання);

є сульфасалазин. Ефективність метотрексату, азатиоприну, циклоспорину у таких хворих не доведена.

Імунобіологічна терапія, а саме інгібітори фактора некрозу пухлини (ФНП; інфліксимаб й адалімуаб), рекомендована пацієнтам при аксіальному ураженні та периферичній формі (за відсутності ефекту від попереднього лікування); із ВК помірного або важкого перебігу із резистентністю до імуномодуючих препаратів та/або глюкокортикоїдів. У ході систематичного огляду рандомізованих контрольованих досліджень, проведеного експертами Кокранівської співпраці, на тлі лікування анти-ФНП агентами показано достовірне настання клінічної ремісії ВК, що триває без необхідності прийому глюкокортикоїдів; загострення слизової оболонки, зменшення потреби в проведенні колектомії у короткостроковій перспективі. У разі наявності спондилоартриту доведено вплив на інтегральні показники активності запалення та функціонального

та загоєнню слизової оболонки на 6-му тижні. У ході рандомізованого контрольованого дослідження ефективності голімуабу в режимі підтримувальної терапії доведено, що прийом препарату кожні 4 тижні достовірно забезпечував досягнення клінічної ремісії та загоєння слизової оболонки на 30-му та 54-му тижні. FDA рекомендує використовувати голімуаб 100 мг кожні 4 тижні як підтримувальну терапію, натомість рада EMA вважає доцільним введення голімуабу 50 мг або 100 мг у пацієнтів з масою тіла до чи понад 80 кг відповідно.

Імунобіологічна терапія – метод вибору для пацієнтів зі стійкими резистентними формами ЗЗК (у тому числі за наявності асоційованого із захворюванням спондилоартриту), що дозволяє досягти тривалої ремісії ентеропатії та сповільнення рентгенологічного прогресування у випадку залучення до патологічного процесу хребта і суглобів, а також покращує функціональну активність хворих і підвищує якість їхнього життя.