

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНФЛИКСИМАБА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ КРОНА, ПОЛУЧАВШИХ АНТИЦИТОКИНОВУЮ ТЕРАПИЮ

Сагынбаева В.Э.¹, Лазебник Л.Б.², Голованова Е.В.²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамент здравоохранения г. Москвы.

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

THERAPEUTIC CONCENTRATION OF INFLIXIMAB IN THE BLOOD SERUM OF CROHN'S DISEASE PATIENTS RECEIVING ANTICYTOKINE THERAPY

Sagynbaeva V.E.¹, Lazebnik L.B.², Golovanova E.V.²

¹ State funded medical institution "City clinical hospital № 15 named after O.M. Filatov" Department of healthcare of Moscow

² State funded institution of higher professional education "Moscow State Medical and Dental University of A.I. Evdokimov"

Резюме

**Сагынбаева
Венера Эсенбаевна**
Sagynbaeva Venera E.
venera_32@rambler.ru

Терапевтический эффект инфликсимаба (ИНФЛ) у пациентов с болезнью Крона (БК), получавших антицитокиновую терапию, зависит от концентрации лекарственного препарата в сыворотке крови. При высокой концентрации ИНФЛ в сыворотке крови (более 20 мкг/мл) у больных БК отмечается клинико-эндоскопическая ремиссия БК. При повторном введении ИНФЛ не накапливается в организме. После индукционного курса ИНФЛ уровень препарата в сыворотке крови увеличивается (более 45 мкг/мл), далее его серологическая концентрация постепенно снижается, достигая значений ниже минимального уровня. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга способствовала повышению уровня ИНФЛ в сыворотке крови и восстановлению утраченной ранее чувствительности к ИНФЛ.

Ключевые слова: болезнь Крона, инфликсимаб, концентрация инфликсимаба в сыворотке крови, фармакокинетика инфликсимаба, антицитокиновая терапия, мезенхимальные стромальные клетки костного мозга

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 141 (5): 24–28

Summary

The therapeutic effect of infliximab (INFL) in Crohn's disease (CD) patients receiving anticytokine therapy depends on the concentration of the medication in the blood serum. When INFL concentration in the blood serum is high (more than 20 µg/ml) the clinical and endoscopic remission of CD is observed in the patients. Upon the second administration INFL is not accumulated in the organism. After the induction course of INFL the level of the medication in the blood serum increases (more than 45 µg/ml), further its serological concentration gradually decreases approaching the values below the minimum. The transplantation of mesenchymal stromal cells of the bone marrow contributed to the increase of INFL level in the blood serum and to the recovery of sensitivity to INFL.

Keywords: Crohn's disease, infliximab, infliximab concentration in blood serum, infliximab pharmacokinetics, anticytokine therapy, mesenchymal stromal cells of the bone marrow

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 141 (5): 24–28

По данным фармакокинетических исследований максимальная концентрация инфликсимаба (ИНФЛ) в плазме пропорциональна вводимой дозе, объем распределения соответствует внутрисосудистому, а период полужизни составляет 8–12 дней. При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме, его концентрация в крови соответствует вводимой дозе. ИНФЛ вводится внутривенно в дозе 3 мг/кг или 5 мг/кг как в режиме монотерапии, так и в сочетании с базисными препаратами (метотрексат или сульфасалазин). Длительность инфузии — около двух часов. Инфузию повторяют через 2 недели, через 6 недель, далее один раз в два месяца. При измерении каждые 6 недель концентрация ИНФЛ в сыворотке дозозависимо увеличивалась и стабилизировалась

на 24 неделе. Средняя концентрация на 24 неделе составляла 3,4 и 7,5 мг/кг для групп, получавших 3 мг/кг и 5 мг/кг ИНФЛ соответственно. После последней инфузии ИНФЛ на 24 неделе серологическая концентрация ИНФЛ постепенно снижалась и затем падала ниже порога (на 36 неделе в группе, получавшей 3 мг/кг ИНФЛ, и на 44 неделе в группе, получавшей 5 мг/кг ИНФЛ) [1, 2].

Терапевтический эффект ИНФЛ при воспалительных процессах зависит от концентрации лекарственного препарата в сыворотке крови. У 40 больных ВЗК, получавших ИНФЛ, после 5-го-10-го введения уровень ИНФЛ в сыворотке крови колебался от 0 до 45 мкг/мл (максимальная концентрация), при средних значениях — $10,8 \pm 2,7$ мкг/мл. У 7 из 40 обследованных больных ВЗК (17,9%),

получавших индукционный курс ИНФЛ, выявлен повышенный титр препарата (от 45 до 360 мкл/мл), у данных больных отмечалось постепенное снижение активности заболевания [3].

При появлении антител (АТ) к ИНФЛ уровень лекарственного препарата (инфликсимаба) снизился с 45 до 0–5 мкг/мл, в среднем до $1,3 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,001$) [3]. Данное снижение сопровождалось повышением активности заболевания и ухудшением клинической картины, о чем свидетельствовали лабораторные показатели (повышение уровня СРБ, лейкоцитов, СОЭ).

Определенные проблемы могут возникать в связи с иммуногенностью моноклональных антител (МКА), индуцирующих синтез антител против вводимых МКА. Очевидно, что синтез этих антител может приводить к снижению эффективности лечения, индуцировать образование иммунных комплексов [1]. Эпизодические инфузии ИНФЛ в большинстве случаев (до 55%) приводят к образованию антител к ИНФЛ (АТ к ИНФЛ). Образование антител к ИНФЛ снижает его сывороточный уровень до неопределяемых значений и уменьшает клинический эффект. У многих больных лечение имеет ограниченный успех из-за быстрой деградации лекарственного препарата или образования антител к лекарственным средствам. Это может привести к серьезным осложнениям вплоть до системной анафилаксии с возможным летальным исходом [4, 5, 6].

У больных болезнью Крона (БК) клинический ответ ИНФЛ в значительной степени зависит от концентрации ИНФЛ в сыворотке крови [7, 8]. ИНФЛ имеет низкий коэффициент клиренса, который, по-видимому, не зависит от обычных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов; вероятно, метаболизм ИНФЛ осуществляется неспецифическими протеазами. У больных БК фармакокинетика ИНФЛ не связана ни с креатининовым клиренсом, ни с уровнем аспартат аминотрансферазы. Впрочем, существуют данные о связи между исходным уровнем сывороточного альбумина и средним уровнем ИНФЛ в сыворотке крови, которые могут быть использованы для предсказания фармакокинетики ИНФЛ и улучшения скрининга. Так, ожидается, что у больных с низким исходным уровнем сывороточного альбумина эффективность терапии ИНФЛ будет низка [7, 9]. В отличие от больных ревматоидным артритом, у больных БК на фармакокинетические показатели ИНФЛ не оказывает влияния ни одновременное использование иммуномодуляторов, ни глюкокортикоидов [10].

Для измерения уровня сывороточного ИНФЛ у больных БК разработаны технические подходы, использующие жидкофазный иммуноферментный анализ [11]. Такие измерения позволяют скорректировать либо дозу, либо частоту введения препарата в зависимости от выработки антител к ИНФЛ.

В журнале *Annals of the Rheumatic Diseases* была опубликована статья, в которой описано, что у больных болезнью Бехтерева, у которых через 54 недели применения ИНФЛ эффект оказывается не очень хорошим, в сыворотке крови часто обнаруживается высокий уровень АТ к ИНФЛ, а сам

ИНФЛ не обнаруживается вовсе. На основании этого в статье делается такой вывод: при болезни Бехтерева высокий уровень ИНФЛ коррелирует с хорошими клиническими результатами. Обнаружение АТ к ИНФЛ в течение 54 недель ассоциируется с отсутствием ИНФЛ в сыворотке крови, уменьшенным ответом на лечение и повышенным риском инфузионных реакций [12,13].

В патогенезе БК доказана важная роль ФНО- α , который является новой мишенью для современной биологической терапии. Однако в литературе отсутствуют данные по фармакокинетике инфликсимаба и его терапевтической концентрации при проведении антицитокиновой терапии у больных БК. Вышеизложенные обстоятельства определили цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучить концентрацию и терапевтическую эффективность ИНФЛ в сыворотке крови у больных болезнью Крона, получавших антицитокиновую терапию.

Материалы и методы

Обследовано 34 больных болезнью Крона (БК) с хроническим непрерывно рецидивирующим течением, получавших ИНФЛ, из них 18 – мужчин, 16 – женщин. Возраст больных составлял от 19 до 71 года, средний возраст – $42,9 \pm 2,7$ лет ($M \pm \sigma$). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, гистологических и инструментальных методов исследования. Концентрацию инфликсимаба в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с применением тест-систем различных производителей. Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «STATISTICA 6.0», достоверность полученных величин определяли при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты

Для определения эффективности антицитокиновой терапии изучался уровень лекарственного препарата (ИНФЛ). При повторном введении инфликсимаба не накапливается в организме. После индукционного курса инфузий ИНФЛ (от 4 до 8 недель) уровень препарата в сыворотке крови увеличивался до 45 мкг/мл и выше, в дальнейшем серологическая концентрация ИНФЛ постепенно снижалась и затем падала ниже порогового уровня (рис. 1).

Как видно из рис. 1, при повышении концентрации ИНФЛ до $56,3 \pm 11,2$ мкг/мл и выше степень активности БК снижалась до $288,4 \pm 13,7$ баллов. Наоборот, понижение уровня ИНФЛ до $2,4 \pm 0,9$ нг/мл сопровождалось увеличением активности БК и ухудшением клинической картины, (повышение индекса Беста до $348,6 \pm 22,5$ баллов).

Для выяснения взаимосвязи уровня ИНФЛ и клинической активности БК мы изучили зависимость индекса Беста от концентрации ИНФЛ в сыворотке крови (рис. 2).

Как видно из рис. 2, после введения ИНФЛ 34 больным БК, получавшим ИНФЛ, его уровень в сыворотке крови колебался от 0 до 45 мкг/мл и выше при средних значениях – $21,5 \pm 4,6$ мкг/мл. При низкой концентрации ИНФЛ в сыворотке крови (до 5 мкл/мл) индекс Беста повышался до $302,9 \pm 10,5$ баллов. Повышение уровня препарата от 5 до 20 мкг/мл при средней концентрации $10,0 \pm 0,8$ мкг/

Рисунок 1.
Уровень лекарственного препарата (инфликсимаба) в сыворотке крови и индекс Беста у больных БК, получавших антицитокиновую терапию.

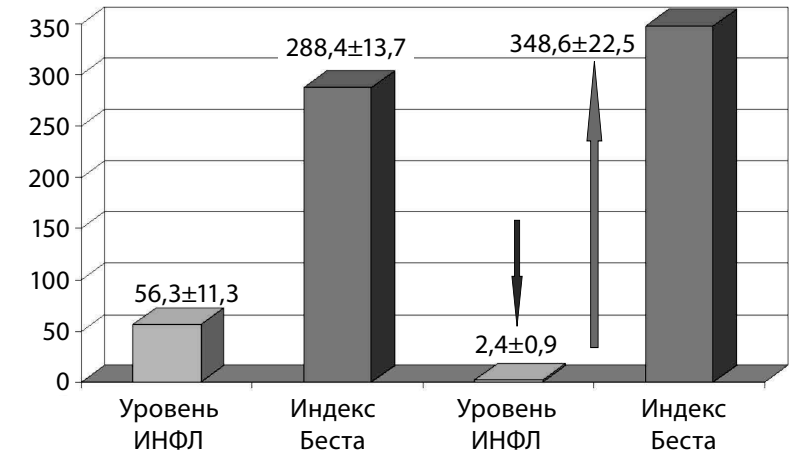


Рисунок 2.
Динамика индекса Беста и концентрации ИНФЛ в сыворотке крови у больных болезнью Крона, получавших терапию инфликсимабом.

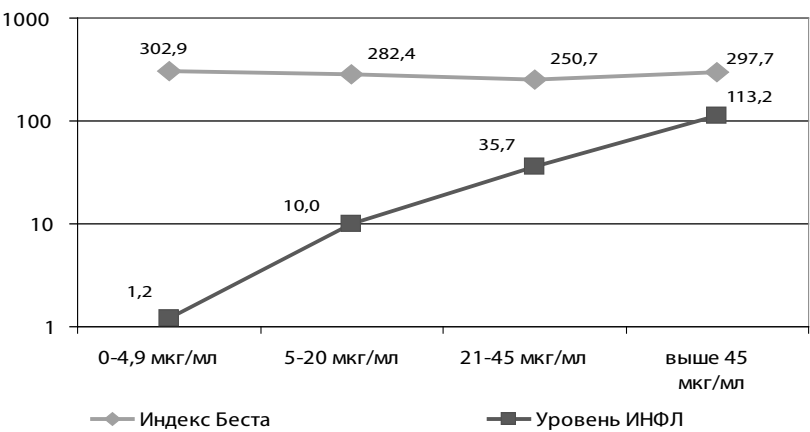


Таблица 1
Индекс Беста, частота стула и СРБ у больных БК на фоне терапии инфликсимабом в зависимости от концентрации ИНФЛ в сыворотке крови

Показатели	0–4,9 мкл/мл	5–20 мкл/мл	21–45 мкл/мл	Выше 45 мкл/мл
Индекс Беста (баллы)	302,9±10,5	282,4±14,3*	250,7±16,0**	297,7±23,9
Частота стула (в/сут.)	3,8±0,3	3,3±0,3*	2,1±0,5**	3,3±0,5
СРБ (мг/л)	23,7±3,6	11,4±2,7*	8,6±2,9*	18,24±4,3
Средний уровень ИНФЛ (мкг/мл)	1,2±0,1	10,0±0,8*	35,7±2,6**	113,2±22,5

Примечание:
*p<0,01; **p<0,001

Таблица 2
Эффективность терапии до и после трансплантации МСК у больных БК, получавших ИНФЛ

Показатели	До трансплантации МСК	После трансплантации МСК
Индекс Беста (баллы)	391,0±40,3	280,0±4,0**
Частота стула (в/сут)	6,2±0,7	3,5±0,2**
СРБ (мг/л)	49,60±16,8	6,39±1,4**
Число лейкоцитов	11,6±0,9	6,6±0,5**
СОЭ (мм/ч)	48,5±10,8	12,5±2,2**
Уровень ИНФЛ (мкг/мл)	1,2±1,0	16,45±9,1*

Примечание:
*p<0,01; *p<0,001

мл сопровождалось уменьшением индекса Беста до $282,4 \pm 14,3$ баллов. При повышении уровня ИНФЛ от 20 до 45 мкг/мл индекс Беста снизился до $250,7 \pm 16,0$ баллов.

У 11 больных из 34 обследованных (32,3%), получавших индукционный курс ИНФЛ, выявлен высокий титр препарата: от 45 до 360 мкг/мл, в среднем — $113,2 \pm 22,5$ мкг/мл. Однако следует отметить, что у данных больных клинико-эндоскопическая ремиссия наступала постепенно ($297,7 \pm 23,9$).

Далее мы выясняли взаимосвязь клинической активности БК, показателей острой фазы воспаления и концентрации ИНФЛ в сыворотке крови (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что у больных БК, получавших ИНФЛ, отмечается статистически значимое увеличение ($p < 0,001$) концентрации лекарственного препарата (ИНФЛ) по мере снижения степени активности заболевания: уменьшение индекса Беста с $302,9 \pm 10,5$ до $250,7 \pm 16,0$ баллов, урежение частоты стула с $3,8 \pm 0,3$ до $2,1 \pm 0,5$ раз в сут. и снижение СРБ с $23,7 \pm 3,6$ до $8,6 \pm 2,9$ мг/л. Следует отметить, что у 11 больных, получавших индукционный курс инфликсимабом (после 2-го-4-го введения) концентрация ИНФЛ повышалась от 45 до 360 мкг/мл; у данных больных отмечалось постепенное снижение степени активности воспалительного процесса. При поддерживающей дозе ИНФЛ уровень препарата снижается до нуля.

Таким образом, повышение уровня ИНФЛ сопровождалось уменьшением активности БК

и улучшением как клинической картины, так и лабораторных показателей (уменьшение уровня СРБ).

Больным, у которых был снижен уровень ИНФЛ и высокая степень активности БК, была произведена одно- и/или многократная системная трансплантация аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга с целью повышения эффективности проводимой антицитокиновой терапии (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, у больных БК, получавших терапию инфликсимабом, после системной трансплантации МСК костного мозга отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение степени активности БК: уменьшение индекса Беста, исчезновение болевого синдрома, урежение частоты стула, снижение уровня СРБ, лейкоцитоза и СОЭ. Следует отметить, что после проведения трансплантации МСК уровень препарата в сыворотке крови повышался с 0 до 41 мкг/мл, в среднем составляя $16,45 \pm 9,1$ мкг/мл. В дальнейшем отмечалось постепенное снижение концентрации препарата, в конце 8 недель препарат практически не определялся.

Таким образом, снижение уровня ИНФЛ у больных БК тесно связано с выраженностью острофазового периода и сочетается с клинической активностью БК. Высокая активность БК сопровождается снижением уровня ИНФЛ, что требует введения МСК для повышения уровня ИНФЛ в сыворотке крови и способствует восстановлению утраченной ранее чувствительности к антицитокиновой терапии.

Выводы

1. Терапевтический эффект инфликсимаба у больных БК, получавших антицитокиновую терапию, зависит от концентрации лекарственного препарата в сыворотке крови. Пониженный уровень ИНФЛ в сыворотке крови может приводить к уменьшению эффективности и продолжительности ответа на данную терапию.
2. При повторном введении инфликсимаб не накапливается в организме. После индукционного курса инфликсимаба уровень препарата в сыворотке крови увеличивается до 45 мкг/мл и выше, что сопровождается улучшением клинической картины БК. Далее серологическая концентрация инфликсимаба постепенно снижается, достигая значений ниже минимального уровня.
3. Измерение уровней сывороточного инфликсимаба у больных БК, получавших антицитокиновую терапию, позволяет судить об эффективности ИНФЛ и корректировать либо дозу, либо частоту введения препарата.
4. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга способствует повышению уровня ИНФЛ в сыворотке крови и восстановлению утраченной ранее чувствительности к антицитокиновой терапии. Однако у больных с выявленным снижением концентрации ИНФЛ требуется постоянный мониторинг уровня ИНФЛ.

Литература

1. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли –α новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // РМЖ.-2000.-т.8.-№ 17.-с.718–722.
2. Насонов Е. Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли –α в ревматологии // РМЖ.-2003.-№ 7.-с.718–722.
3. Сагынбаева В. Э., Лазебник Л. Б., Князев О. В., Ефремов Л. И. Антитела к инфликсимабу и к антигенам HLA-I и II класса как свидетели иммунного ответа на биологическую терапию воспалительных заболеваний кишечника // Экспер. и клинич. гастроэнтер. 2011. № 12. -с. —49–53.
4. Keating G. M., Perry C. M. Infliximab: an updated review of its use in Crohns disease and rheumatoid arthritis, BioDrugs.-2002/-16 (2).111–48.
5. Han P. D., Cohen R. D. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohns disease. Gruds.-2004.-64(16): 1767–77.
6. Remicade approved for children with Crohns disease. FDA Comsun.-2006 Jul-Aug.-40(4).-6.
7. Халиф И. Л. Биологическая терапия болезни Крона // Методическая рекомендация. Выпуск 1. —2011. —Стр. 20.
8. Klotz U., Teml A., Schwab M. Clinical pharmacokinetics and of infliximab // Clin pharmacokinet 2007; 46: 645–60.
9. Fasanmade AA., Adedokun OJ., Olson A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis // Int J Clin Pharmacol Ther 2010; 48: 297–308.
10. Fasanmade AA., Adedokun OJ., Ford J, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis // Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 1211–28
11. Pollono EN., Lopez-Olivo MA., Lopez JA, et al. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonist on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis// Clin Rheum Dis 2010; 69: 817–21
12. Xu Z., Seitz K., Fasanmade A., Ford J., Williamson P., Xu W., Davis H. M., Zhou H. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosind spondylitis, J Clin Pharmacol.-2008. Jun; 48 (6): 681–95. Epub 2008 Apr 9.
13. Elliott M. J., Maini R. N., Feldmann M., Long –Fox A., Chariles P., Bijl H., Woody J. N. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis, Lancet.-1994.-Oct 22.-344 (8930).-1125–7).