

Терапия псориаза тяжелого течения различной локализации и псориатического артрита биологическими препаратами: личные наблюдения

П. В. Городничев, зав. клиникой

Клиника Нижегородского филиала ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Severe psoriasis and psoriatic arthritis treatment by biologic: own clinical practice

P. V. Gorodnichev

Dermatology Clinic of Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Создание принципиально нового класса препаратов, действие которых направлено на ингибирование ИЛ-17А — одного из основных провоспалительных цитокинов развития псориаза и псориатического артрита, открывает широкие перспективы пациентам получения эффективной и безопасной патогенетической терапии псориаза за счет деликатного противовоспалительного действия. Избирательная блокада ИЛ-17А позволяет блокировать его связывание с одноименным рецептором вне зависимости от пути его синтеза в отличие от других групп генно-инженерных биологических препаратов, таких как и-ФНОα и и-ИЛ12/23. После появления на российском рынке принципиально нового селективного препарата секукинумаб (блокатор ИЛ-17А) стало возможным оказывать пациентам с псориазом быструю и эффективную терапию, а пациентам получать принципиально другое качество жизни уже в течение нескольких недель после начала терапии. Кроме высокой эффективности в лечении псориаза различных локализаций, терапия секукинумабом обеспечивает ее хорошую переносимость и благоприятную безопасность при различных коморбидных состояниях. В статье представлены клинические наблюдения и результаты лечения пациентов с тяжелым бляшечным псориазом в сочетании с псориатической ониходистрофией, псориатическим артритом и метаболическим синдромом с использованием секукинумаба (Козэнтис, «Новартис Фарма», Швейцария).

Ключевые слова: бляшечный псориаз, псориатический артрит, псориатическая ониходистрофия, блокатор ИЛ-17А, секукинумаб, клинические случаи.

Summary

The creation of a fundamentally new class of medicines aimed at inhibiting IL-17A, one of the main pro-inflammatory cytokines in the development of psoriasis and psoriatic arthritis, opens up broad prospects for patients to receive effective and safe pathogenetic psoriasis therapy due to the precise anti-inflammatory target. The selective blockade of IL-17A makes it possible to block the same name of receptor binding, regardless of the route of its synthesis, unlike other groups of biologics, such as i-TNFα and i-IL12/23. After a fundamentally new selective product, secukinumab (blocker IL-17A) appeared on the Russian market, it became possible to provide patients with psoriasis with fast and effective therapy, and for patients to receive a fundamentally new quality of life within a few weeks after the start of therapy. In addition, secukinumab provide good tolerability and favorable safety for comorbidities. The article presents clinical cases patients with psoriasis and psoriatic arthritis treating by secukinumab.

Key words: plaque psoriasis, psoriatic arthritis, nail psoriasis, iIL-17A, secukinumab, clinical practicees.

Актуальность проблемы

Несмотря на то что псориаз известен в течение многих веков и человечество борется с этим заболеванием, создавая все новые классы лекарственных средств, проблема лечения псориаза по-прежнему как нельзя актуальна. Согласно заявлению ВОЗ «...многие пациенты во всем мире продолжают страдать от псориаза из-за неправильной или запоздалой диагностики, неадекватной терапии и плохой доступности лечения» [1].

Однако последние разработки, связанные с селективным механизмом действия на провоспалительные цитокины, вселяют сдержанный оптимизм в ожидаемые результаты терапии тяжелых форм псориаза. Сегодня доказано, что провоспалительный цитокин интерлейкин-17А (IL-17А) играет ключевую роль в патогенезе псориаза и, действуя на кератиноциты, стимулирует выработку провоспалительных медиаторов [2]. Так, таргетное действие именно блокатора IL-17А позволяет, с одной стороны, разорвать порочный круг иммунопатогенеза псориаза, обеспечивая высокую эффективность, а с другой — избежать чрезмерного подавления естественных реакций со стороны адаптивного иммунитета, при этом предоставляя высокую безопасность проводимой терапии.

Первым зарегистрированным представителем этой терапевтической группы в мире и в России является секукинумаб (Козэнтис) — полностью человеческое моноклональное антитело, действие которого избирательно направлено на блокаду IL-17А.

В клинических исследованиях III фазы у пациентов с умеренным и тяжелым псориазом секукинумаб продемонстрировал высокие показатели достижения PASI 90 — PASI 100 [3–6].

Кроме того, при анализе безопасности объединенных данных в исследованиях фаз III и IV секукинумаб демонстрирует низкий уровень (0,5 %) образования антител к моноклональным антителам (анти-МАТ) как в короткой, так и в длительной перспективе, отсутствие реактивации латентного туберкулеза, новообразований, больших кардиоваскулярных событий и др. [2, 6, 7].

Терапия первым ингибитором ИЛ-17А секукинумабом стала доступной в мире с 2015 года, а в России — с 2016-го. Сегодня накоплен положительный опыт использования секукинумаба в реальной практике, в том числе и российскими врачами. Вопросы влияния генно-инженерной биологической терапии, особенно его первой генерации (ингибиторов ФНОα) на процессы новообразования, развития вторичного дефицита, приводящего к развитию туберкулезного ин-

фицирования, хорошо изучены [8–10]. Известно также о влиянии терапии генно-инженерными препаратами (ГИБП) первого поколения на метаболические процессы, при этом вопрос влияния новых классов генно-инженерных биологических препаратов изучен пока недостаточно [11]. В статье описаны клинические случаи пациентов с псориазом тяжелого течения в сочетании с псориатической ониходистрофией, псориатическим артритом, а также метаболическим синдромом.

Клинический случай (1)

Пациент А., 34 года, считает себя больным с 2008 года, когда впервые стали появляться высыпания на коже волосистой части головы в виде бляшек с шелушением.

Дерматологом по месту жительства был установлен диагноз «псориаз», и пациент получал терапию топическими глюкокортикостероидами. В течение 5 лет процесс локализовался только на коже волосистой части головы, лба, коже за ушами.

С 2013 года высыпания распространились на кожу туловища, верхних и нижних конечностей, заболевание приобрело характер постоянно рецидивирующего процесса. В период до 2015 года неоднократно получал стационарное лечение: наружные средства и курсы ПУВА-терапии с хорошим, но кратковременным эффектом, ремиссия составляла менее месяца.

В 2015–2017 годах получал лечение с применением инъекций метотрексата

в дозе 20 мг в неделю совместно с фолиевой кислотой по 3–4 цикла во время госпитализации в стационар. С осени 2017 года отмечает появление болезненности в коленных и плечевых суставах, обратился к ревматологу, после дообследования был установлен диагноз «псориатический полиартрит, активность II». С ноября 2017 года была возобновлена терапия метотрексатом в дозе 20 мг в неделю совместно с фолиевой кислотой, которую пациент получал еженедельно на протяжении 4 месяцев. Однако ввиду снижения эффективности (появление новых высыпаний на фоне терапии) и нарастания явлений гепатотоксичности препарат был отменен.

В апреле 2018 года больной был госпитализирован в Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии в связи с тяжелым течением заболевания и отсутствием эффекта от ранее проводимого лечения.

При поступлении поражение кожи носило распространенный характер с преимущественной локализацией на коже волосистой части головы, разгибательных поверхностях конечностей, коже туловища. Процесс был представлен типичными псориатическими папулами, сливающимися в обширные бляшки ярко-красного цвета с выраженной инфильтрацией, занимающие большую часть кожного покрова. На поверхности бляшек массивное крупнопластинчатое шелушение, часть элементов эксфолированы. На всей поверхности волосистой части

кожи головы ярко-розовая эритема, выходящая за пределы роста волос, выраженная инфильтрация и крупнопластинчатое шелушение. В области ногтевых пластинок кистей — краевая ониходистрофия, отдельные точечные вдавления (симптом наперстка), симптом масляного пятна; в области ногтевых пластинок стоп — выраженный подногтевой гиперкератоз.

Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза: BSA — 76%; PASI — 60,0 балла; sPGA — 4 балла (фото 1 а).

Основной диагноз: распространенный псориаз, непрерывно рецидивирующее тяжелое течение, прогрессирующая стадия. Псориатический артрит, периферическая форма (умеренная активность). Псориатическая ониходистрофия.

Сопутствующий диагноз: ожирение II степени смешанного генеза (ИМТ: 36,8), неалкогольная жировая болезнь печени.

В связи с тяжестью и распространенностью кожного процесса, наличием рентгенологических признаков поражения суставов, а также неэффективностью ранее проводимого базисного лечения (метотрексат — потеря ответа на лечение, ПУВА-терапия) было принято решение о проведении этапного лечения препаратом секукинумаб (Козэнтикс) в дозе 300 мг подкожно в качестве начальной дозы (на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й неделе), в последующем — раз в четыре недели в качестве поддерживающей дозы.



Фото 1. Динамика кожного процесса на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 2 недели; в) через 4 недели; г) через 12 недель.



Фото 2. Динамика состояния ногтей на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 12 недель; г) через 28 недель.

Перед началом терапии пациент прошел стандартное обследование на ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, консультация фтизиатра). Данные инфекции были исключены.

Эффект от терапии проявился уже на второй неделе лечения в виде значительного уменьшения шелушения и зуда, а также изменения цвета элементов (фото 1 б). Выраженная положительная динамика наблюдалась нами уже после

четвертой недели терапии: отсутствие шелушения, значительное уменьшение инфильтрации и интенсивности эритемы в очагах поражения (фото 1 в).

На 12-й неделе терапии секукинумабом отмечался регресс большинства высыпаний с сохранением лишь остаточной гиперпигментации в очагах поражения (фото 1 г). Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза составили: BSA — 8%; PASI — 4,6 балла (редукция индекса

PASI за 12 недель составила 92,3%, что оценивается как значительное улучшение или достижение практически чистой кожи; sPGA — 1 балл.

К 24-й неделе терапии была достигнута медикаментозная ремиссия, высыпания полностью регрессировали с остаточной гиперпигментацией, индексы составили: BSA — 0%, PASI — 0 баллов, sPGA — 0 баллов.

Также на протяжении всего периода наблюдения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны ногтей кистей и стоп в виде отрастания неизменных ногтевых пластинок с проксимального края. На ногтевых пластинках кистей к 28-й неделе полностью отсутствовали признаки псориатического поражения ногтей (фото 2 а, б, в, г).

Отмечалась хорошая переносимость терапии секукинумабом на протяжении всего периода наблюдения, нежелательных явлений выявлено не было. Все лабораторные показатели общеклинического анализа крови и мочи, биохимического обследования крови на фоне терапии оставались стабильными.

Клинический случай (2)

Пациентка Л., 46 лет, считает себя больной с 2004 года, когда впервые стали появляться высыпания на коже туловища и конечностей в виде множественных шелушащихся папул. Лечилась преимущественно наружными средствами (топические глюкокортикостероиды) с временным эффектом.

К 2008 году заболевание приобрело непрерывно рецидивирующее течение, во время очередной госпитализации в КВД по месту жительства пациентке была назначена терапия метотрексатом в дозе 20 мг в неделю, которую она получала длительно с хорошим эффектом. Однако с 2013 года стала отмечать плохую переносимость препарата (сильная тошнота), эпизоды повышения температуры тела до 38 °С, усиление эритемы и увеличение количества высыпаний, ввиду чего препарат был отменен.

В 2014 году была предпринята попытка терапии препаратом циклоsporин, который пациентка получала в течение трех месяцев без существенной положительной динамики.



Фото 3. Динамика кожного процесса на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 8 недель.

Около двух с половиной лет назад начали беспокоить боли в суставах (локтевых, голеностопных, лучезапястных и межфаланговых суставах кистей), ревматологом был выставлен диагноз «псориазический полиартрит». В сентябре 2017 года возобновлена терапия метотрексатом в дозировке 15 мг в неделю по рекомендации ревматолога, однако в марте 2018 года препарат был отменен в связи с появлением пустулезных высыпаний, повышением температуры тела до 39 °С, плохой переносимостью.

В ноябре 2018 года больная была госпитализирована в Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии в связи с тяжелым течением заболевания и отсутствием эффекта от ранее проводимого лечения.

При поступлении поражение кожи носило распространенный характер с преимущественной локализацией на коже разгибательных поверхностей конечностей, коже туловища. Процесс был представлен типичными псориазическими папулами, сливающимися в обширные бляшки насыщенного красного цвета с выраженной инфильтрацией, занимающими большую часть кожного покрова. На поверхности бляшек обильное среднее и крупнопластинчатое шелушение, часть элементов экскориированы. В области ногтевых пластинок кистей и стоп — отдельные точечные вдавления (симптом наперстка), симптом масляного пятна.

Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза: BSA — 61 %; PASI — 44,0 балла; sPGA — 4 балла (фото 3 а, 4 а, 5 а).

Основной диагноз: распространенный псориаз, непрерывно рецидивирующее тяжелое течение, прогрессирующая стадия; псориазическая ониходистрофия.

Сопутствующий диагноз: ожирение II степени смешанного генеза (ИМТ: 39,6); хронический пиелонефрит. В связи с тяжестью и распространенностью кожного процесса, наличием поражения суставов, а также неэффективностью ранее проводимого базисного лечения (метотрексат — потеря ответа на лечение, плохая переносимость препарата, циклоспорин — отсутствие эффекта на лечение) было принято решение о проведении лечения секукинумабом (Козэнтикс) в одобренной дозе



Фото 4. Динамика кожного процесса на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 8 недель.

300 мг подкожно в качестве начальной дозы (на 0-й, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й неделе), в последующем раз в четыре недели в качестве поддерживающей дозы.

Перед началом терапии пациентка прошла стандартное обследование на ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, консультация фтизиатра); данные инфекции были исключены.

Выраженная положительная динамика наблюдалась уже после четвертой недели терапии: отсутствие шелушения, значительное уменьше-

ние инфильтрации и интенсивности эритемы в очагах поражения (фото 3 б, 4 б, 5 б).

К восьмой неделе терапии секукинумабом отмечался регресс большего количества высыпаний с сохранением лишь остаточной гиперпигментации в очагах поражения (фото 3 в, 4 в, 5 в). Показатели основных индексов тяжести и распространенности псориаза составили: BSA — 16%; PASI — 4,8 балла (редукция индекса PASI за восемь недель составила 89%, что оценивается как значительное улучшение); sPGA — 1 балл.



Фото 5. Динамика кожного процесса и ногтей на терапии секукинумабом: а) до начала терапии; б) через 4 недели; в) через 8 недель.

Отмечалась хорошая переносимость терапии секукинумабом на протяжении всего периода наблюдения, нежелательных явлений выявлено не было. Все лабораторные показатели общеклинического анализа крови и мочи, биохимического обследования крови на фоне терапии оставались стабильными.

В настоящее время стабильно сохраняется положительная динамика со стороны кожного процесса, болезненность суставов полностью отсутствует, пациентка продолжает получать терапию в регионе по месту жительства.

Заключение

Эффективность и безопасность секукинумаба подтверждена в более чем ста клинических исследованиях. При этом быстрота достижения эффекта не зависит от массы тела пациентов. Наши клинические наблюдения подтверждают многочисленные данные эффективности секукинумаба, полученные в международных рандомизированных клинических исследованиях. Наш практический опыт показывает, что с использованием секукинумаба возможно получение быстрого тера-

певтического эффекта, а также высокой эффективности и безопасности у пациентов с тяжелым течением псориаза и псориатического артрита с сопутствующей коморбидностью. Кроме того, наш опыт подтверждает эффективность использования секукинумаба в стандартных дозах у пациентов, в том числе с метаболическими расстройствами. Важно отметить также, что, несмотря на уже имеющиеся эффективные терапевтические подходы в лечении не только псориаза, но и псориатического артрита, сегодня важно своевременное начало эффективной терапии тяжелых форм псориаза для предупреждения формирования псориатического артрита и последующей инвалидизации.

Список литературы

1. International Federation of Psoriasis Associations (IFPA) World Psoriasis Day website. Accessed February 2016.
2. Reich K., Blauvelt A., Armstrong A., et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017 Mar; 176 (3): 752–758.
3. Blauvelt A., Prinz JC, Gottlieb AB, et al., FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety, and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015; 172: 484–93.

4. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et. AL., JUNCTURE Study Group. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1082–90.
5. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G et. al., SCULPTURE Study Group. Secukinumab retreatment-as-needed vs. fixed interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015 Jul; 73(1): 277–36. e1.
6. Bissonnette R. et al., Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb 14. DOI: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]
7. van de Kerkhof et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83–98.
8. Shi J. et al. Role of IL-10 and TNF-α during Mycobacterium tuberculosis infection in murine alveolar macrophages. *J Genet Mol Res*. 2016 Sep 23; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15037819.
9. Caius Solovan et al. Psoriasis, anti-tumor necrosis factor therapy, and tuberculosis. *Infect Dis Ther*. 2013 Jun; 2 (1): 59–73. Published online 2013 Feb 15. DOI: 10.1007/s40121-013-0003-9.
10. Kevin Haynes et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor Therapy and Cancer Risk In Chronic Immune Mediated Diseases. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan 65 (1): 10.1002/art.37740. DOI: 10.1002/art.37740.
11. Channul J et al. Effects of tumor necrosis factor-α blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*. 2009 Jan-Feb; 22 (1): 61–73. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.01217.x.

Для цитирования. Горюнов П. В. Терапия псориаза тяжелого течения различной локализации и псориатического артрита биологическими препаратами: личные наблюдения // Медицинский алфавит. Серия «Дерматология». — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 72–76.



В Краснодаре обсудили эффективные инновационные решения в терапии псориаза



В рамках IX Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа (ЮФО) компаний «Новартис Фарма» был организован симпозиум, в ходе которого ведущие эксперты в области дерматовенерологии и косметологии обсудили актуальные цели и наиболее эффективные способы решения такой важной медико-социальной проблемы, как псориаз.

Псориаз — распространенное неинфекционное заболевание, поражающее в основном кожу, которым страдает более 125 млн человек по всему миру¹. В России, по данным независимых исследований, насчитывается порядка 3 млн больных псориазом^{2,3}, однако показатель распространенности заболевания варьируется от региона к региону. По официальным данным Минздрава РФ, в ЮФО заболеваемость псориазом составила более 60 случаев на 100 тыс. человек⁴. Реальное же количество случаев в разы больше ввиду того, что больные не сразу обращаются к врачу и, как следствие, не учитываются официальной статистикой.

Псориаз — не просто эстетическая проблема, а хроническая болезнь, оказывающая негативное влияние на весь организм в целом и на качество жизни пациента. Так, по данным современных исследований, у 30–40% пациентов с псориазом выявляется псориатический артрит⁵ — состояние, при котором наблюдается поражение мелких суставов верхних и нижних конечностей и позвоночника, которое сопровождается развитием тяжелых симптомов, включая боль, скованность движений и необратимые повреждения суставов с формированием инвалидизации^{5,6}. Псориаз часто протекает и на фоне других серьезных проблем со здоровьем, таких как сахарный диабет, болезни сердца и депрессия^{5,6}.

На сегодняшний день в России создаются условия для обеспечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами течения псориаза необходимыми лекарственными средствами, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), позволяющие добиться надежного и длительного контроля псориаза.

«Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения тяжелых хронических дерматозов, включая псориаз, является одним из наиболее действенных способов для улучшения качества жизни пациентов. Такая терапия дает возможность обеспечить стойкую ремиссию кожного процесса, сохраняет трудоспособность и повышает социализацию пациентов благодаря быстрому

достижению эффекта. Также это один из способов повышения доступности качественной высокоспецифичной медицинской помощи на региональном уровне, что на сегодняшний день является немаловажным фактором», — говорит М. И. Глуздин, главный специалист по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Краснодарского края Южного федерального округа.

Для поиска наиболее рационального способа терапии среднетяжелого и тяжелого псориаза применяется фармакоэкономический анализ, который учитывает и объективные возможности лечения, и ограничения со стороны системы здравоохранения. При этом важно принимать во внимание не только прямые расходы на тот или иной препарат, но совокупность расходов, связанных с лечением и ведением пациента, включая возможные переключения на другие схемы лечения, стоимость коррекции нежелательных явлений и другие сопутствующие обстоятельства. Так, по данным недавно проведенного фармакоэкономического анализа, включавших несколько ключевых линий терапии псориаза, реальные расходы на биологическую терапию в среднем находятся в диапазоне 2–3 млн рублей на одного пациента за три года⁷.

Ссылки и список литературы

1. International Federation of Psoriasis Associations (IFPA) World Psoriasis Day website. About Psoriasis. Available at: worldpsoriasisday.com/web/page.aspx?refid=114. Last accessed January 2018.
2. US Census Bureau, International Data Base, 2004.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team (February 2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 133 (2): 377–85. DOI: 10.1038/jid.2012.339. PMID 23014338.
4. rosmindzdrav.ru/documents/6686.
5. National Psoriasis Foundation. Psoriatic disease: about psoriasis. Available at: psoriasis.org/about-psoriasis. Accessed January 2016.
6. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014; 74: 423–441.
7. Зырянов С. К., Чебердаев А. Е., Белоусов Д. Ю. Фармако-экономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. 27 (4).

