

Эффективность курсовой генно-инженерной терапии вульгарного псориаза (цертолизумаб пэгол в практике дерматолога)

Н. С. Руднева^{1,2}, Т. Г. Садунашвили¹, Я. Ю. Чумакова¹, Э. В. Натарева¹

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Тульской области, г. Тула

²Медицинский институт ФГБОУ «Тульский государственный университет», г. Тула

РЕЗЮМЕ

В работе представлены наблюдения за когортой пациентов, получавших цертолизумаб пэгол на базе Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера в 2017–2019 годах и прекративших прием препарата после достижения ремиссии псориаза, а также наблюдения этой когорты на текущий момент. Продемонстрирована возможность длительного сохранения эффекта после отмены цертолизумаба пэгولا (продолжительность безлекарственной ремиссии составляла в среднем 42 недели). Показано, что пациенты, ранее не отвечавшие на стандартную системную терапию, после курса цертолизумаба пэгولا приобретали чувствительность к метотрексату и циклоспорино А, что может указывать на модуляцию иммунного ответа при применении цертолизумаба пэгولا. Полученные результаты свидетельствуют о том, что курсовое применение цертолизумаба пэгولا позволяет эффективно контролировать активность псориаза, снизив лекарственную нагрузку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, генно-инженерная терапия, ингибитор ФНО-α, цертолизумаб пэгол.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of biologic treatment of psoriasis vulgaris (certolizumab pegol in practice of dermatologist)

N. S. Rudneva^{1,2}, T. G. Sadunashvili¹, Ya. Yu. Chumakova¹, E. V. Natarova¹

¹Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Tula Region, Tula, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

SUMMARY

The work represents the prospective cohort analysis of patients with psoriasis treated with certolizumab pegol (CZP) at the Tula Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary in years 2017–2019, who achieved remission and discontinued CZP and real-time observation of the patients. The patients remained in sustained remission after discontinuation of certolizumab pegol (mean drug-free remission was 42 weeks). Patients who had not responded to systemic therapy prior to CZP treatment demonstrated good response to methotrexate and cyclosporin A, which suggests the modulation of immune response by certolizumab pegol. The obtained results demonstrate that intermittent treatment with certolizumab pegol efficiently controls psoriasis, reduces drug burden.

KEY WORDS: psoriasis, genetic engineering therapy, TNF-α inhibitor, certolizumab pegol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Псориаз представляет собой иммуноопосредованное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с хроническим течением с чередованием рецидивов и ремиссий. В отличие от многих других хронических воспалительных заболеваний, требующих непрерывной терапии (например, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, воспалительных заболеваний кишечника), лечение псориаза традиционно проводится прерывистыми курсами, что связано с основной целью терапии – достижением очищения кожных покровов. Если при ревматических заболеваниях перерыв в лечении угрожает прогрессированием деструктивных изменений суставов [1], то у пациентов с псориазом (без признаков псориазического артрита) такой риск отсутствует и на первый план выходят вопросы безопасности и стоимости терапии. В начале 90-х годов прошлого века была предложена концепция ротационной терапии псориаза с безлекарственными канникулами, призванная минимизировать возможные риски,

связанные с терапией, и дать возможность как можно дольше использовать существующие терапевтические средства [2, 3]. В основном это относилось к фототерапии, а также к применению метотрексата и циклоспорина А, длительное использование которых ассоциируется с накоплением гепато- и нефротоксических эффектов соответственно.

Открытие новых значимых факторов в патогенетических механизмах псориаза привело к появлению генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих ключевые медиаторы воспаления. ГИБП демонстрируют высокую эффективность в отношении основных симптомов псориаза и, по имеющимся наблюдениям, не ассоциируются с накоплением токсического эффекта при длительном применении [3]. Использование таких препаратов дает возможность снизить активность заболевания у пациентов, которые не отвечают на терапию базисными иммуносупрессивными средствами. В инструкции по медицинскому

применению ГИБП рекомендуется непрерывный режим дозирования, однако в условиях клинической практики, с учетом высокой стоимости ГИБП, возникает вопрос о возможности отмены препаратов после достижения ремиссии псориаза.

Основным поводом для настороженности в отношении курсового применения ГИБП является иммуногенность препаратов, которые представляют собой белковые молекулы антител или их фрагменты. Иммуногенными являются уникальные антигенсвязывающие участки антител, чужеродные для организма человека. Особенно это касается химерных антител, содержащих мышинные последовательности (например, у инфликсимаба), но и полностью человеческие антитела тоже способны вызвать иммунный ответ. Нейтрализующие антитела к препаратам препятствуют взаимодействию с целевым цитокином и снижают эффективную концентрацию ГИБП в кровотоке [4]. Считается, что антитела к препарату образуются в меньшем количестве при непрерывном использовании ГИБП по сравнению с курсовым приемом [4]. Какова же клиническая значимость этих теоретических механизмов?

Наблюдения за пациентами с псориазом, которые отменяли ГИБП после достижения ремиссии, показывают, что обострение развивается в среднем через 12 недель, и у большинства пациентов удается снизить активность при возобновлении терапии, хотя на это требуется больше времени [3]. Так, наблюдения за пациентами, получавшими инфликсимаб, показали, что курсовая терапия ассоциировалась с повышенной частотой развития серьезных инфекций и серьезных инфузионных реакций, что стало причиной досрочного завершения исследования [5]. У большей части пациентов с инфузионными реакциями были обнаружены антитела к инфликсимабу. В исследовании этанерцепта пациенты достигали клинической ремиссии ($PGA \leq 2$) в среднем через 11 недель на дозе 50 мг два раза в неделю, затем отменяли ГИБП и после обострения (через 9–12 недель) возобновляли прием этанерцепта в дозе 25 мг два раза в неделю. Вернуться к ремиссии удалось 83 % пациентов приблизительно через 15 недель терапии [6]. В исследовании адалимумаба было показано, что симптомы псориаза обострялись ($PGA \geq 3$) приблизительно через 20 недель после отмены препарата у пациентов, получавших адалимумаб в течение 24 недель и достигших ремиссии ($PGA \leq 2$); после возобновления терапии ремиссии смогли достичь 69 % таких пациентов [7]. В исследовании цертолизумаба пэггола II фазы пациенты получали ЦЗП в течение 12 недель, после чего прекращали терапию и возобновляли прием той же дозы ЦЗП в случае обострения симптомов заболевания. Перерыв в лечении мог продолжаться до 24 недель (в среднем около 15 недель). Эффективность через 12 недель после возобновления терапии была сравнимой с первоначальной эффективностью на неделе 12 [8]. В исследовании устекинумаба III фазы было показано, что приблизительно 50 % пациентов, достигших PASI 75, утратили ответ через 16 недель после отмены препарата. В исследованиях секукинумаба обострение псориаза

было зарегистрировано у 75 % пациентов, получавших секукинумаб в течение года, а затем прекративших прием (время до обострения составляло в среднем 28 недель), однако при возобновлении терапии почти все пациенты снова достигли PASI 75 [9].

Таким образом, имеющиеся данные исследований свидетельствуют о том, что, хотя эффективность непрерывной терапии и выше по сравнению с курсовым лечением ГИБП, однако большинству пациентов удается достичь исходной эффективности в результате возобновления терапии после перерыва в лечении.

Мы наблюдали за когортой пациентов с псориазом и псориатическим артритом ($n = 28$), получавших цертолизумаба пэггол на базе Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Подробное описание данной группы пациентов представлено в [10], а в настоящей работе представлен анализ эффективности терапии в подгруппе пациентов, которые прекратили прием ЦЗП после достижения ремиссии псориаза или достигли ремиссии на фоне приема пониженной (в два раза) дозы ЦЗП в ($n = 10$). Всем пациентам был назначен цертолизумаба пэггол в дозе, рекомендованной в инструкции по медицинскому применению препарата для лечения псориатического артрита: индукционная доза (400 мг в недели 0-я, 2-я и 4-я) и поддерживающая доза (200 мг в 2 недели или 400 мг в 4 недели после достижения ответа на терапию); назначение цертолизумаба пэггола пациентам с диагнозом «псориаз» было проведено на основании решения врачебной комиссии Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Четверо пациентов после индукционной дозы получали 400 мг ЦЗП раз в 4 недели (пациенты № 1–4); еще четверо пациентов после индукционной дозы продемонстрировали хороший клинический ответ и продолжили терапию ЦЗП в дозе 200 мг в 4 недели (пациенты № 5–8); один пациент получил только одну дозу ЦЗП 400 мг (пациент № 9); и еще одна пациентка получила индукционную дозу, а затем одну дозу 200 мг в неделю (шесть инъекций), после чего самостоятельно прекратила прием ЦЗП, не дожидаясь наступления ремиссии кожного процесса (пациентка № 10). После достижения ремиссии (PASI 75 или PASI 90) применение ЦЗП было закончено у семи пациентов (у пациентов № 1–5, 8 и 9). Средняя продолжительность применения ЦЗП до достижения ремиссии составляла около 30 недель. Продолжительность безлекарственной ремиссии у пациентов, прекративших прием ЦЗП, составила в среднем 42 недели, после чего у семи пациентов появились признаки обострения псориатического процесса ($PASI > 10$). Этим пациентам была назначена стандартная системная терапия: пять человек получали метотрексат, один пациент – циклоспорин А, УФА (В) – один человек. В течение 10 дней активность заболевания снизилась на 50 % у всех пациентов (PASI 50). Важно отметить, что до начала терапии ЦЗП данные препараты не позволяли снизить активность псориаза у этих пациентов.

Мы продолжаем наблюдение за данной когортой пациентов. В настоящее время два пациента продолжают лечение цертолизумабом пэггол с перерывами в ле-

чении от 20 до 23 недель и достижением PASI 90–100 после возобновления курсового лечения, три пациента получают системную терапию метотрексатом и циклоспорином А с PASI 50–90 от исходного, один пациент получил инъекцию цертализумаба пэггол в октябре 2020 года с исходным PASI 19,1, лечение прервано в связи с заболеванием новой коронавирусной инфекцией, в настоящее время наблюдается отоларингологом по поводу осложнений, возникших после перенесенного заболевания PASI – 3,2, то есть даже одна инъекция цертализумаба пэггол после длительного перерыва привела к значительному улучшению кожного процесса, сохраняющегося в настоящий момент, два пациента применяют только топические препараты, имея PASI 8,1–10,8, два пациента находятся в состоянии безмедикаментозной ремиссии. Наблюдаемый эффект может указывать на модуляцию иммунного ответа в результате применения ЦЗП (табл. 1).

Тяжелая форма псориаза, которая является основанием для назначения ГИБП, указывает на высокий уровень активации иммунной системы с вовлечением как клеток врожденного, так и приобретенного иммунитета (нейтрофилов, дендритных клеток, макрофагов, Th1-, Th17-лимфоцитов), которые, лавинообразно активируя друг друга, образуют коктейль из цитокинов, активирующих в конечном счете гиперпролиферацию кератиноцитов и формирование характерных псориатических бляшек [11]. Таргетная блокада ключевых цитокинов, запускающих процесс воспаления, позволяет остановить активацию иммунных клеток и погасить воспаление в тех случаях, когда стандартные системные иммуносупрессоры оказываются неэффективными. Что именно происходит с иммунными клетками в очаге воспаления при воздействии ГИБП, остается до конца неизвестным в настоящее время: часть клеток погибает, новые клетки не активируются в отсутствие соответствующего цитокина и, следовательно, не активируют клетки, расположенные на следующих стадиях воспалительного каскада. Однако часть резидентных Т-лимфоцитов сохраняется и может впоследствии активироваться и вновь запустить процесс воспаления [12]. Мы наблюдали подавление воспаления в коже ингибитором ФНО- α , что было вполне ожидаемо, но при этом

при дальнейшем обострении псориаза воспаление можно было остановить с помощью метотрексата или циклоспорино А, применение которых на предыдущих этапах было неэффективным. Кроме того, в наблюдаемой нами когорте пациентов отмечено достижение достаточного терапевтического эффекта в случае перерыва в лечении цертализумабом пэггол.

Наблюдаемый эффект открывает возможности снижения стоимости терапии пациентов, что очень важно в условиях ограниченного обеспечения и большого количества пациентов, нуждающихся в биологической терапии. Возможность отмены ГИБП и перехода на менее дорогостоящие препараты после обострения, а также использование курсовых схем лечения дают возможность провести терапию большему количеству пациентов.

Список литературы / References

1. Park et al. Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. PLOS ONE. 2016. 11, e0168958
2. Weinstein D, White G. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 454–59.
3. Ramirez-Fort M, Levin A, Au S, Gottlieb A. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul – Aug; 31 (4 Suppl 78): S63–70.
4. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. BioDrugs. 2017; 31 (4): 299–316.
5. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten H, Flint L, Barker J: Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). Br J Dermatol 2013; 168: 1325–34.
6. Ortonne J, Taieb A, Ormerod A et al.: Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. Br J Dermatol 2009; 161: 1190–5.
7. Papp K, Crowley J, Ortonne JP et al.: Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. Br J Dermatol 2011; 164: 434–41.
8. Reich K, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. Br J Dermatol. 2012; 167 (1): 180–190.
9. Blauvelt A et al. Secukinumab Retreatment Shows Rapid Recapture of Treatment Response: An Analysis of a Phase 3 Extension Trial in Psoriasis. Presented as a poster at the American Academy of Dermatology 2017. 5th March 2017.
10. Руднева Н. С., Садунашвили Т. Г., Чумакова Я. Ю., Натарова Э. В. Опыт применения цертализумаба пэггола у больных с тяжелым течением псориаза. Медицинский алфавит Дерматология. 2019. 26 (2): 28–34.
11. Rudneva N. S., Sadunashvili T. G., Chumakova Ya. Yu., Natarova E. V. Experience with the use of certolizumab pegol in patients with severe psoriasis. Medical Alphabet Dermatology. 2019. 26 (2): 28–34.
12. Rendon-Schackel. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019. 20, 1475.
13. Schön M. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. Frontiers in Immunology. 2019. 10: 1764.

Статья поступила / Received 24.03.2021

Получена после рецензирования / Revised 30.03.2021

Принята в печать / Accepted 09.04.2021

Сведения об авторах

Руднева Наталья Сергеевна, к.м.н., гл. врач¹, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог, косметолог Министерства здравоохранения Тульской области, доцент курса дерматовенерологии кафедры пропедевтики внутренних болезней²

Садунашвили Тамара Гочаевна, врач-дерматовенеролог¹

Чумакова Яна Юрьевна, врач-дерматовенеролог¹

Натарова Элла Валерьевна, зам. главного врача по лечебной работе¹

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Тульской области, г. Тула

²Медицинский институт ФГБОУ «Тульский государственный университет», г. Тула

Автор для переписки: Наталья Сергеевна Руднева
E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru.

Для цитирования: Руднева Н. С., Садунашвили Т. Г., Чумакова Я. Ю., Натарова Э. В. Эффективность курсовой генно-инженерной терапии вульгарного псориаза (цертализумаб пэггол в практике дерматолога). Медицинский алфавит. 2021; (9): 16–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-16-20>

About authors

Rudneva Natalia S., PhD Med, chief doctor¹, chief freelance specialist-dermatologist, cosmetologist of the Ministry of Health of Tula Region, associate prof. at the Course of Dermatovenerology of Dept of Propaedeutics of Internal Diseases²

Sadunashvili Tamara G., dermatologist¹

Chumakova Yana Yu., dermatologist¹

Natarova Ella V., deputy chief medical officer for medical work¹

¹Tula Regional Clinical Skin and Venereological Dispensary, Tula Region, Tula, Russia

²Medical Institute of Tula State University, Tula, Russia

Corresponding author: Rudneva Natalia S. E-mail: natalya.rudneva@tularegion.ru.

For citation: Rudneva N. S., Sadunashvili T. G., Chumakova Ya. Yu., Natarova E. V. Effectiveness of biologic treatment of psoriasis vulgaris (certolizumab pegol in practice of dermatologist). Medical alphabet. 2021; (9):16–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-16-20>



Таблица 1

№ пациента	Возраст, годы	Продолжительность псориаза, годы	Предшествующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	Активность псориаза в исходный период (PASI)	Терапия ЦЗП (поддерживающая доза / продолжительность)	Результат терапии ЦЗП, PASI	Сроки возникновения обострения псориаза после отмены ЦЗП, недели	Последующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	PASI в 2019	На настоящий момент	PASI на настоящий момент
Индукционная доза (400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4) + поддерживающая доза 400 мг ЦЗП / 4 нед											
1	69	32	Метотрексат 15 мг / нед 4 недели	26,2	400 мг / 4 нед 52 недели	PASI50 на нед 6; PASI75 на нед 16; PASI90 на нед 52	12	Метотрексат 10 мг / нед 18 недель	PASI = 6,8 PASI50 на 11-й день	Цертолизумаб 400 мг 15.10.2020 г. № 1, (далее новая коронавирусная инфекция)	3,2
2	62	42	Метотрексат 10 мг / нед 98 недель	41,8	400 мг / 4 нед 17 недель	PASI50 на нед 8 PASI75 на нед 15	4	Метотрексат 10 мг / нед 48 недель	PASI = 4,6 PASI50 на 10-й день	Получает метотрексат 10 мг 1 раз в неделю + мазевая терапия (2%-ная салициловая мазь, бетаметазон)	7,2
3	56	35	Метотрексат 10 мг / нед 47 недель	18,4	400 мг / 4 нед 15 недель	PASI50 на нед 10; PASI75 на нед 12; PASI90 на нед 15	4	Метотрексат 10 мг / нед 38 недель	PASI = 3,5 PASI50 на 11-й день	Получает мазевую терапию (топические глюкокортикостероиды)	10,8
4	26	22	Метотрексат 10 мг / нед 10 недель	29,7	400 мг / 4 нед 46 недель	PASI50 на нед 4 PASI75 на нед 46	12	Фототерапия (УФ – В № 10) Ремиссия – 1 г.	PASI = 3,8 PASI50 на 10-й день	Получает мазевую терапию (2%-ная салициловая мазь, топические глюкокортикостероиды)	8,1
Индукционная доза (400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4) + поддерживающая доза 200 мг ЦЗП / 4 нед											
5	52	19	Метотрексат 10 мг / нед 108 недель	32,4	200 мг / 4 нед 12 недель	PASI50 на нед 6 PASI75 на нед 12	72	Метотрексат 10 мг / нед 44 недели	PASI = 4,2 PASI50 на 9-й день	Получает метотрексат с января 2020 г. 15 мг / сутки 1 раз в неделю	3,5
6	22	8	Метотрексат 15 мг / нед – 5 нед, затем 30 мг / нед – 10 нед	24,0	200 мг / 4 нед 78 нед (по настоящий момент)	PASI50 на нед 4; PASI75 на нед 16; PASI90 на нед 48	Продолжают прием ЦЗП 200 мг / 4 недели		PASI = 0	С ноября 2019 г. по июнь 2020 г. перерыв (беременность: препарат получила до 5 нед беременности (до факта установления) и возобновила с 28 недели, в связи с обострением артрита и кожного процесса)	0,6

Продолжение таблицы на следующей странице

Продолжение таблицы 1

№ пациента	Возраст, годы	Продолжительность псориаза, годы	Предшествующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	Активность псориаза в исходный период (PASI)	Терапия ЦЗП (поддерживающая доза / продолжительность)	Результат терапии ЦЗП, PASI	Сроки возникновения обострения псориаза после отмены ЦЗП, недели	Последующая терапия (препарат / доза / продолжительность)	PASI в 2019	На настоящий момент	PASI на настоящий момент
7	66	12	Метотрексат 10 мг / нед 14 недель	32,4	200 мг / 4 нед 78 нед (по настоящему моменту)	PASI50 на нед 6; PASI75 на нед 16; PASI90 на нед 48	Продолжают прием ЦЗП 200 мг / 4 недели		PASI = 0	Получает цертолизумаб по настоящему моменту (с февраля по июль 2020 г. препарат не получал, находясь в самоизоляции, терапия возобновлена с 07.07.2020 г. в дозе 200 мг каждые 4 недели № 3 с незначительным положительным эффектом, с 01.10.2020 г. 400 мг каждые 4 недели по настоящему моменту). PASI50 на нед 18; PASI90 на нед 48	0
8	54	29	Метотрексат 15 мг / нед 8 недель	22,4	200 мг / 4 нед 52 недели	PASI50 на нед 8; PASI75 на нед 14; PASI90 на нед 50	40	В настоящее время в ремиссии	PASI = 0	На коже дежурные бляшки	1,2
Разовое введение ЦЗП / введение только индукционной дозы											
9	58	30	Циклоспорин 5 мг / кг (400 мг) со снижением 12 нед, Метотрексат 15 мг п / к 1 раз / нед 5 недель	24,2	400 мг / 2 нед 2 недели (одно введение)	PASI50 на нед 3; PASI75 на нед 6; PASI90 на нед 8	28	Циклоспорин 5 мг / кг (400 мг) со снижением 18 нед	PASI = 0 PASI50 на 10-й день	Последний осмотр 06.07.2020, кожный процесс в ремиссии, циклоспорин 300 мг в сутки.	0
10	49	22	Фототерапия (СФТ № 25)	18	200 мг / 2 нед 6 недель (пациентка самостоятельно отменила ЦЗП)	PASI = 10,2 на нед 6	16	Фототерапия (СФТ № 10) Ремиссия – 1 г.	PASI = 7,8	Один раз в год получает фототерапию, процесс ограниченный.	4,9