

Первая научно-практическая онлайн-конференция «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике»

Клинические аспекты ведения пациентов с псориазом: можем лучше?

Обзор выступления кандидата медицинских наук, главного врача ГУЗ «Тулльский областной клинический кожно-венерологический диспансер», главного внештатного специалиста дерматовенеролога, косметолога Министерства здравоохранения Тульской области **Натальи Сергеевны Рудневой**.

Для цитирования: Клинические аспекты ведения пациентов с псориазом: можем лучше? Обзор выступления Н.С. Рудневой. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200321

Conference Proceedings

Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Clinical aspects of the management of patients with psoriasis: can we do better?

Review of N.S. Rudneva speech

For citation: Clinical aspects of the management of patients with psoriasis: can we do better? Review of N.S. Rudneva speech. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 33–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200321

Лечение псориаза – одна из актуальных и непростых проблем практической деятельности. Псориаз характеризуется хроническим волнообразным течением и в периоды обострения доставляет больным выраженное беспокойство; до 90% лиц госпитализируются для подбора терапии и с целью улучшения качества жизни. К сожалению, большая часть пациентов обращаются к врачу уже при значительном поражении кожи, сопровождающемся выраженным снижением качества жизни. Главная задача в лечении псориаза – это достичь клинического улучшения и облегчить жизнь пациентов.

Начиная свое выступление, Наталья Сергеевна Руднева сделала краткий экскурс в историю лечебной тактики псориаза, достаточно быстро меняющейся на протяжении последних 20 лет (рис. 1). Отмечено, что в начале 2000-х годов, когда для системной терапии разработаны и применялись лишь традиционные препараты (метотрексат, циклоспорин А, ретиноиды), пациенты могли госпитализироваться на длительный срок, процесс контролировался недостаточно, и оптимальным считалось достижение показателя индекса площади поражения псориазом (PASI) на уровне 50. Разработка и внедрение в клиническую практику с 2004 г. первых генно-инженерных биологических препаратов в виде инги-

биторов факторов некроза опухоли (ФНО) α , в частности инфликсимаба, ознаменовало качественный прорыв в лечении псориаза.

Применение инфликсимаба характеризовалось очень быстрым результатом в виде регресса суставного и кожного процесса. По мере накопления опыта использования данного препарата стало понятно, что он требует постоянного применения, невозможности паузы в лечении, все возрастающих доз для поддержания эффекта. Появившиеся вслед за инфликсимабом другие ингибиторы ФНО- α , к сожалению, уже не демонстрировали такой же высокой клинической эффективности.

Вслед за ингибиторами ФНО в практику последовательно входили представители группы блокаторов интерлейкинов (ИЛ), в частности в 2009 г – блокатор ИЛ-12/23 устекинумаб. Применение этого препарата сопровождалось хорошими результатами, некоторые пациенты находятся в состоянии полной ремиссии до настоящего времени. Но по мере накопления данных и у этого препарата выявлен «эффект отскока» (rebounding effect), его эффективность не была стабильной, и даже первичные пациенты не демонстрировали ожидаемого эффекта. Тем не менее на устекинумабе удавалось достигать PASI 75–90.

Рис. 1. Этапы развития лечения псориаза.

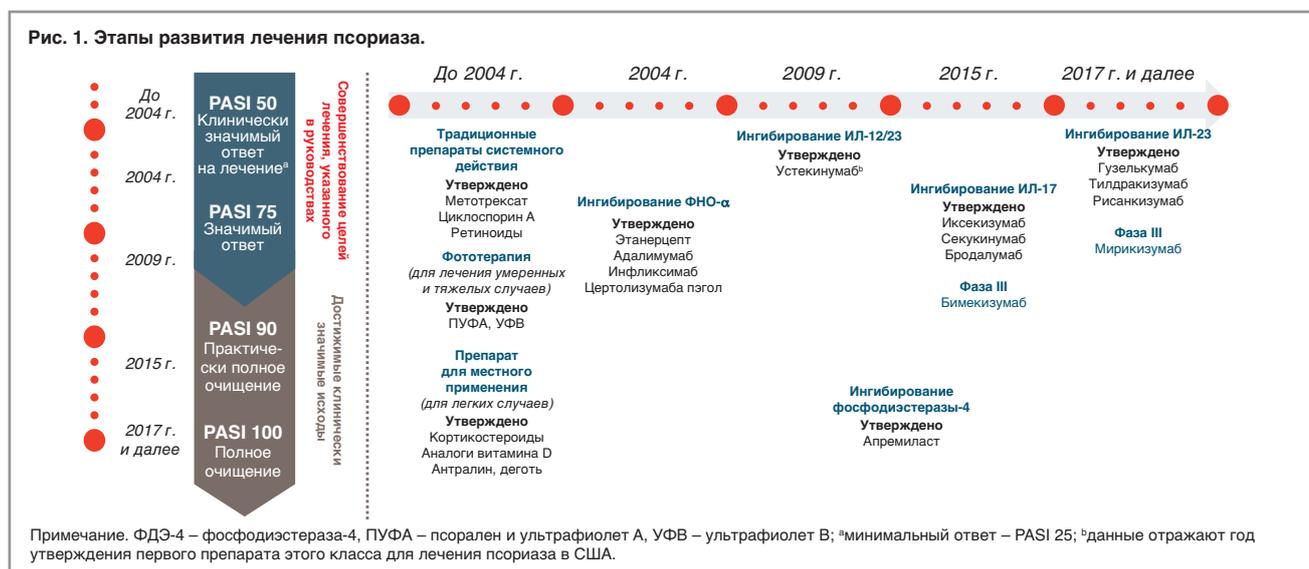
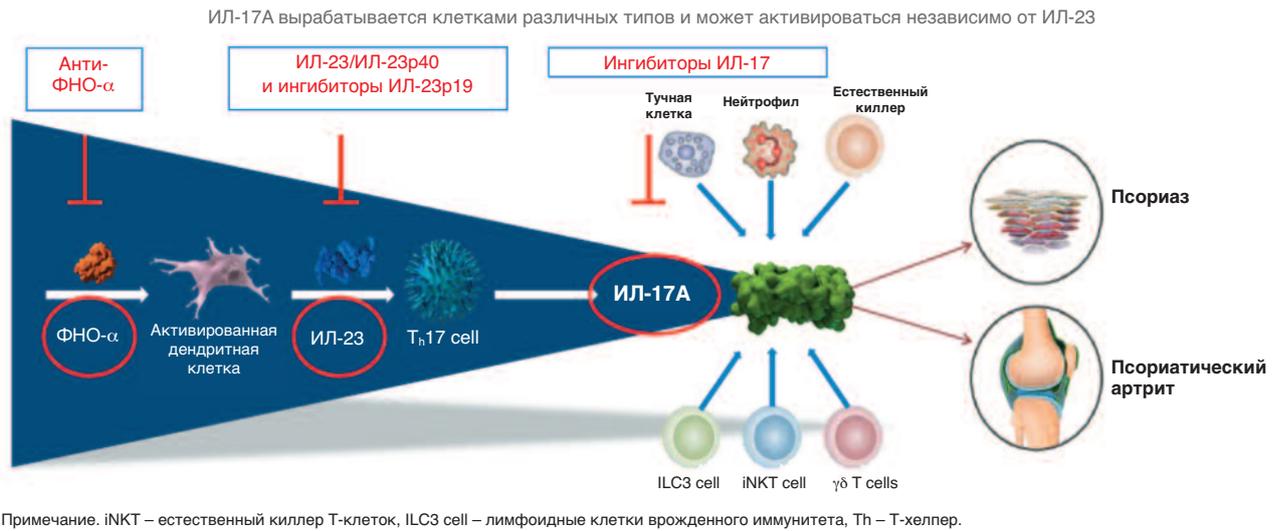


Рис. 2. ИЛ-17А – ключевой цитокин в развитии псориаза и псориатического артрита [1–6].

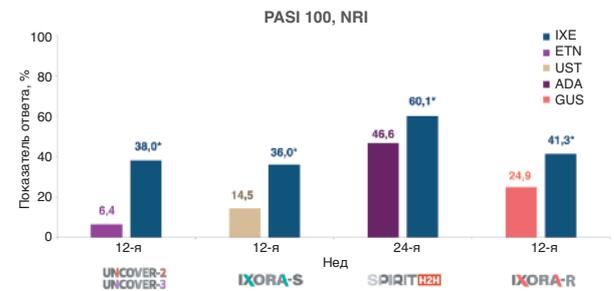


Следующий важный шаг в оптимизации терапии псориаза – появление блокаторов ИЛ-17, применение которых позволяет достичь PASI 90–100. Интересным является тот факт, что именно появление блокаторов ИЛ-17 позволило привести к единому знаменателю ожидания дерматологов и пациентов с псориазом, чего ранее достичь не представлялось возможным: терапия стала не только высоко и стабильно эффективной, но и в достаточной степени безопасной, она позволяет пациентам вести нормальную повседневную жизнь.

Наталья Сергеевна напомнила механизмы действия препаратов, ингибирующих ИЛ-17А (рис. 2). ИЛ-17А – ключевой провоспалительный цитокин, обуславливающий воспалительный процесс, характерный для псориаза. Ингибирование ИЛ-17А ослабляет пролиферацию кератиноцитов, экстремизирует воспалительных белков, инфильтрацию иммунных клеток в дерму и утолщение эпидермиса. В той или иной степени и блокаторы ФНО, и блокаторы ИЛ-12/23 блокируют активность ИЛ-17А, тем не менее в наибольшей степени этого удается достичь применением специализированных ингибиторов активности этого цитокина, что позволяет повысить эффективность лечения.

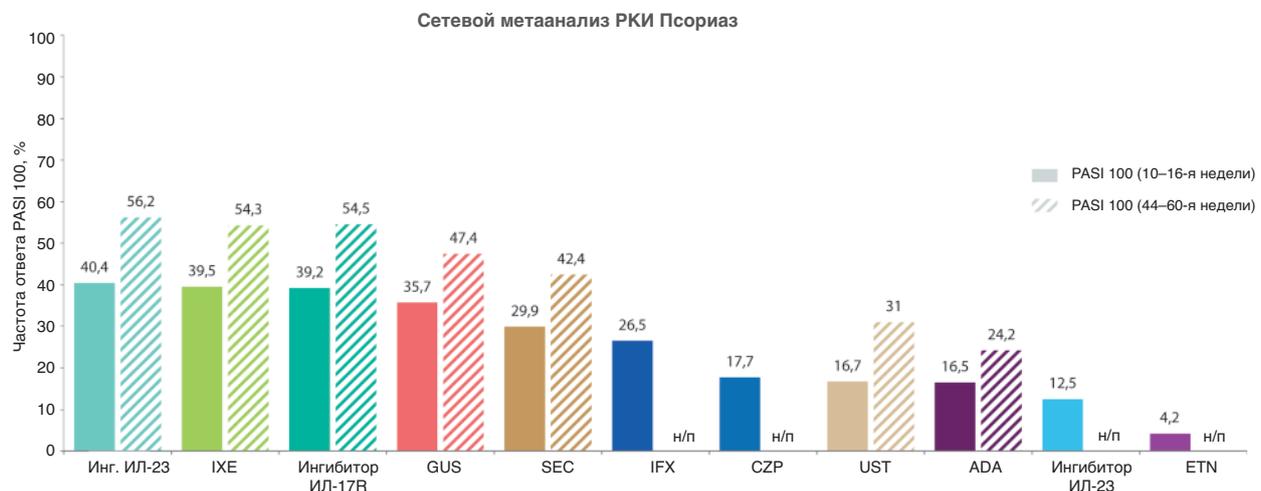
С 2015 г. в клинической практике применяются блокаторы ИЛ-17 – секукинумаб, затем появились нетакимаб и иксекизумаб. Иксекизумаб (Талс®) – моноклональное антитело им-

Рис. 3. Сроки полного очищения кожи при применении иксекизумаба в сравнении с другими биологическими препаратами [10–13].



* $p < 0,001$ относительно препарата сравнения; *участники исследования SPIRIT H2H получили назначенные дозы назначенного лечения. Все пациенты, рандомизированные для получения иксекизумаба (IXE), получили стартовую дозировку 160 мг. Затем пациенты получали к4н по 80 мг с 4-й недели и далее, если они не удовлетворяли критериям среднетяжелого течения псориаза; в этом случае они получали к2н по 80 мг на 2–12-й недели, затем к4н. Пациенты, рандомизированные в группу адалимумаба (ADA), получили стартовую дозу 40 мг с последующим применением 40 мг к2н начиная со 2-й недели или, если соответствует критериям среднетяжелого псориаза, стартовую дозу 80 мг, а затем 40 мг к2н начиная с 1-й недели. ETN – 50 мг этанерцепта дважды в неделю; GUS – 100 мг гуселькумаба на 0, 4-й неделях, затем к8н; IXE – стартовая доза 160 мг, затем IXE к2н до 12-й недели включительно и затем IXE к4н (исследования UNCOVER-2 и UNCOVER-3, IXORA-S и IXORA-R); UST – 45 мг устекинумаба для пациентов 100 кг и менее и 90 мг устекинумаба для пациентов более 100 кг в 0 и 4-ю недели, а затем каждые 12 нед согласно маркировке.

Рис. 4. Частота достижения полного очищения кожи на иксекизумабе и других препаратах [15].



Примечание. CZP – цертолизумаб пэгол, ETN – этанерцепт, GUS – гуселькумаб, IFX – инфликсимаб, IXE – иксекизумаб, SEC – секукинумаб, UST – устекинумаб, ADA – адалимумаб, н/п – не применимо, РКИ – рандомизированное клиническое исследование. Ингибиторы ИЛ-23 и ИЛ-17R не зарегистрированы в Российской Федерации.

Молекулярные и фармакологические характеристики ингибиторов ИЛ-17А [7, 8]			
Характеристика	Иксекизумаб	Нетакимаб	Секукинумаб
Изотип	IgG4	н/д	IgG1
Тип антител	Гуманизированное	Гуманизированное	Человеческое
Аффинность связывания	Kd<3 пмоль/л	Kd 1,10–12 пмоль/л	Kd 100–200 пмоль/л
Рекомендованная дозировка, мг	80	120	300
Период полувыведения, дни	13	16	27
Хранение	Хранить в холодильнике. Возможно хранение вне холодильника на протяжении до 5 дней при температуре не более 30°C	Хранить в холодильнике	Хранить в холодильнике. Возможно хранение вне холодильника на протяжении одного периода продолжительностью до 4 дней – в этом случае препарат следует хранить при комнатной температуре, не превышающей 30°C
Количество инъекций во время 1-го года*	17	30	32
Количество инъекций во время 2-го года*	13	24	24
Примечание. н/д – нет данных. *В рекомендуемой дозе для лечения бляшечного псориаза. Заявления относительно сравнительной безопасности и эффективности не входят в цели данной презентации. Зарегистрированная доза Талс™ составляет 160 мг (2 инъекции по 80 мг) на неделе 0, затем 80 мг каждые 2 нед со 2 по 12-ю недели; поддерживающая доза составляет 80 мг один раз в 4 нед. Рекомендуемая доза секукинумаба – 300 мг, препарат вводится подкожно в начальной дозе на 0, 1, 2 и 3-й неделе, а затем начиная с 4-й недели в поддерживающей дозе один раз в месяц. Каждая доза 300 мг вводится в виде 2 подкожных инъекций по 150 мг. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс™. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Козентикс®. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эфлейра®.			

муноглобулин (Ig)G4, которое селективно воздействует на ИЛ-17А: ингибирует взаимодействие между ИЛ-17А и его рецептором, блокируя ИЛ-17А-индуцированное образование цитокинов; кроме того, он связывает гомодимеры ИЛ-17А и гетеродимеры ИЛ-17А/Е. Поскольку происходит ингибирование основного участника воспалительного процесса, характерного для псориаза, снижается пролиферация кератиноцитов, прекращается инфильтрация дермы иммунокомпетентными клетками, купируется воспалительный процесс, отмечается выраженное клиническое улучшение в коже и суставах.

Иксекизумаб – моноклональное антитело с высокой аффинностью связывания, его константа диссоциации (Kd) составляет менее 3 пмоль/л, что свидетельствует о высокой способности связывания. Это свойство определяет период полувыведения препарата (13 дней), что очень важно, например для пациенток, планирующих беременность; доза может быть невысокой и удобным режим введения препарата (после индукции один раз в 4 нед).

Представлена сравнительная таблица характеристик ингибиторов ИЛ-17А. Отмечена низкая Kd у иксекизумаба и нетакимаба по сравнению с секукинумабом. Kd – это возможность максимально привязать ИЛ-17, задействовать все его рецепторы. За счет низкого показателя Kd у иксекизумаба и нетакимаба рекомендуются более низкие дозы

введения и количество инъекций по сравнению с секукинумабом.

В сравнительных исследованиях иксекизумаб действовал активнее устекинумаба и даже активнее нового препарата – блокатора ИЛ-23 гуселькумаба. В сравнительном исследовании достаточно быстро, уже на 4-й неделе терапии иксекизумабом 7% пациентов достигают PASI 100, на 8-й неделе данного показателя достигают 30%, к 12-й неделе – более 40% пациентов. Это очень хороший результат, достоверно превосходящий результат гуселькумаба ($p < 0,001$) [9].

Выступающей отмечено, что собственный опыт применения как иксекизумаба, так и гуселькумаба говорит о хорошей эффективности обоих препаратов, однако более высокой у иксекизумаба.

Благодаря своим свойствам в исследованиях IXORA, SPIRIT, UNCOVER иксекизумаб оказался более эффективным по сравнению с другими препаратами из классов блокаторов ИЛ и ФНО (рис. 3). Результат сравнения всегда демонстрировал преимущество иксекизумаба перед другими биологическими препаратами; при применении этого препарата PASI 100 достигается у большего числа пациентов.

Наталья Сергеевна сделала акцент на том, что в своей практике она очень мало использует ингибиторы ФНО- α , в основном они назначаются детям, имеющим возрастные ограничения на применение блокаторов ИЛ (кроме устекинумаба). Также отмечено, что по

Рис. 5. Клинический пример 1 (из архива ГУЗ ТОККВД).



Рис. 6. Клинический пример 2 (из архива ГУЗ ТОККВД).



собственному опыту у детей эффективность устекинумаба ниже, чем у взрослых пациентов, поэтому в детской практике предпочтительно использовать адалимумаб и этанерцепт. Но и для взрослых пациентов есть более предпочтительные, чем ингибиторы ФНО, эффективные современные препараты.

Приведены данные метаанализа, сопоставляющего эффективность таргетных препаратов в лечении бляшечной формы псориаза умеренной и тяжелой степени тяжести [14]. Иксекизумаб показал наибольшую эффективность по уровню достижения PASI 90. Иксекизумаб и инфликсимаб статистически превзошли по эффективности устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт; иксекизумаб также статистически превзошел действие секукинумаба. Эти результаты оказались сходными с теми, что получены в прямых сравнительных исследованиях. На основании PASI 90 в ранжире препараты выстроились следующим образом (результаты/относительные риски): плацебо → апремиласт → этанерцепт → адалимумаб → устекинумаб 45/90 мг → секукинумаб 300 мг → инфликсимаб → иксекизумаб.

Сетевой метаанализ РКИ Псориаз также достоверно демонстрирует быстрое и эффективное действие иксекизумаба с достижением PASI 100 у значительной части пациентов [15] (рис. 4).

На основании проведенных исследований сделан вывод о том, что к 12-й неделе на иксекизумабе 9 из 10 пациентов

достигают PASI 75, 7 из 10 – PASI 90, 4 из 10 пациентов имеют PASI 100, т.е. полностью чистую кожу [16, 17].

Наталья Сергеевна остановилась на клинической ситуации, при которой у пациента, получающего секукинумаб, теряется эффективность данного препарата. Секукинумаб – первый представитель класса блокаторов ИЛ-17А; сначала накопленный практический опыт, затем клинические исследования данного препарата показали, что со временем секукинумаб может терять свою эффективность и зачастую требует дополнительно применения метотрексата для усиления и продления эффекта. Это накладывает дополнительную лекарственную нагрузку на пациентов и подрывает веру пациентов в эффективность лечения. Начат поиск выхода из этой ситуации. Оказалось, что, несмотря на то, что иксекизумаб и секукинумаб относятся к одному классу блокаторов ИЛ-17А, пациента, особенно если у него имеет место суставной синдром, можно переводить не на блокаторы ФНО, а на иксекизумаб и добиться необходимого клинического результата. В работах 2018, 2019 гг. показана достаточно высокая эффективность иксекизумаба после секукинумаба, даже если пациент не относился к впервые получавшим генно-инженерную терапию, независимо от продолжительности лечения секукинумабом и причины прекращения лечения [18–22]. Высказано предположение, что в клинической практике когорта таких пациентов будет нарастать в связи с тем, что генно-инженер-



ные препараты все больше будут входить в повседневную практику.

Режим дозирования препарата иксекизумаб (Талс®). Индукция препарата проводится дозой 160 мг двумя шприцами, далее до 12-й недели каждые 2 нед по 80 мг, затем один раз в 4 нед по 80 мг.

В заключительной части своего выступления Н.С. Руднева привела клинические примеры из собственной практики, иллюстрирующие эффективность иксекизумаба у пациентов с длительным течением псориаза, сопровождающимся распространенным кожным процессом.

Клинический пример 1 (рис. 5). Мужчина, 32 года, болен псориазом 12 лет. Процесс распространенный. Неоднократно госпитализировался, получал разнообразную терапию, несмотря на это, перед началом лечения иксекизумабом PASI 44, очень низкий индекс качества жизни, поражение кожи сопровождалось чувством жжения, саднения. Лектор подчеркнула, что один из эффектов иксекизумаба – купирование чувства жжения и зуда. Выполнено 2 инъекции 160 и 80 мг, и через 4 нед достигнут PASI 100. Отмечено купирование даже застойных пятен, что, как правило, говорит о разрешении кожного процесса.

Клинический пример 2 (рис. 6). Мужчина, 53 года. Давность течения псориаза около 10 лет, получал различную терапию, в том числе цитостатическую, при отсутствии ответа на которую в 2017 г. переведен на секукинумаб. Терапия пациента данным препаратом проходила успешно в течение 2 лет, однако в 2019 г. эффект от лечения значительно снизился, отмечено обострение псориаза. Рекомендован перевод пациента на иксекизумаб. Перед началом терапии иксекизумабом – PASI 21, индекс качества жизни – 15. Спустя 4 нед наблюдался хороший результат. На дан-

ный момент отмечается полная ремиссия, PASI 100. Этот клинический пример иллюстрирует эффективность иксекизумаба после терапии другим ингибитором ИЛ-17 секукинумабом.

Клинический пример 3 (рис. 7). Молодая женщина, 22 года, болев псориазом с 2012 г. До 2020 г. отмечался удовлетворительный ответ на стандартную терапию, до 4 раз в год госпитализировалась с хорошими результатами, периодически наблюдались полные ремиссии. Однако с февраля 2020 г. развилось выраженное обострение кожного процесса, ответ на стандартную терапию отсутствовал. При госпитализации наблюдается острый распространенный процесс (тотальная эритродермия, мучительное ощущение зуда), PASI 48, индекс качества жизни – 26. Врачебная комиссия одобрила перевод пациентки на генно-инженерную терапию без предшествовавшего применения метотрексата. Спустя 2 нед после первой инъекции 160 мг иксекизумаба отмечалось почти полное купирование процесса. Первая инъекция сделана 21 апреля, повторный прием препарата назначен на май, но из-за наступившей эпидемии коронавирусной инфекции визит не состоялся. Вторую инъекцию смогли сделать только 10 июня. Несмотря на прерывание индукции, эффект от лечения сохранялся. В настоящее время терапия продолжается.

Литература/References

1. Raychaudhuri SP. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 44: 183–93.
2. Miossec P, Kolls JK. Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 763–76.
3. Smith JA et al. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 231–41.
4. Palmer MT. Nature 2007; 448: 416–8.
5. Suzuki E et al. Autoimmun Rev 2014; 13: 496–502.
6. Lubberts E et al. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 415–29.
7. Papp et al. J Invest Dermatol 2012; 132: 2466–9.
8. Guettner A et al. Methods for treating psoriasis using IL-17 antagonists. WIPO patent 2012045848 A1. 12 April 2012. <http://www.google.nl/patents/WO2012045848A1?cl=ru>
9. Blauvelt A et al. Br J Dermatol 2019. DOI: 10.1111/bjd.18851
10. Papp KA et al. Br J Dermatol 2018; 178: 674–81.
11. Reich K et al. Br J Dermatol 2017; 177: 1014–23.
12. Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 123–31.
13. Blauvelt A et al. Br J Dermatol 2019. DOI: 10.1111/bjd.18851
14. Loos AM et al. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 135–44.e7.
15. Armstrong AW et al. Постер представлен на: AAD 2019.
16. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA et al. N Engl J Med 2016; 375: 345–56.
17. Griffiths CE et al. Lancet 2016; 386: 541–51.
18. Georgakopoulos JR et al. J Am Acad Dermatol 2018; 79: 155–7.
19. Gasslitter I et al. Arch Dermatol Res 2019; 311: 421–4.
20. Sherman S et al. Acta Derm Venereol 2019; 99: 769–73.
21. Bokor-Billmann T et al. J Dermatolog Treat 2019; 30: 216–20.
22. Conti A et al. Br J Dermatol 2019; 180: 1547–8.