

# Инновация в лечении тяжелых форм псориаза: надежда для пациентов, повод для оптимизма врачей

**2** октября г. Киев принимал участников круглого стола, посвященного выведению на украинский рынок принципиально нового средства иммунобиологической терапии псориаза. Стелара (устекинумаб) является совместной разработкой компаний «Янссен Силаг» и Centocor (подразделения Johnson&Johnson) и позволяет высокоселективно блокировать аутоиммунный процесс, который лежит в основе патогенеза этого неизлечимого дерматоза, на начальном этапе. Проблемные аспекты ведения пациентов с тяжелыми формами псориаза, а также преимущества и место инновационного препарата в схемах терапии обсуждали ведущие отечественные дерматологи и специально приглашенный гость из Германии – профессор Wolf-Henning Boehncke, который является участником клинических исследований устекинумаба и одним из первых специалистов, начавших применять этот препарат на практике. Активными участниками заседания стали врачи из разных регионов Украины.

Открыл работу круглого стола заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук, профессор Юрий Владимирович Андрашко, который напомнил участникам об актуальности проблемы снижения качества жизни у лиц, страдающих псориазом.



— Псориаз часто называют «болезнью здоровых людей», под чем подразумевают незнание первопричин развития этого дерматоза. Действительно, псориаз часто поражает практически здоровых и успешных людей и не является смертельно опасным состоянием, но во многих случаях становится настоящей трагедией жизни. Ни для кого не секрет, что видимые патологические изменения кожного покрова снижают самооценку человека, нарушают его социальную адаптацию, а в обществе с низким уровнем культуры псориаз может сделать человека настоящим изгоем.

Дебют псориаза может наступить в любом возрасте начиная с рождения, но отмечаются два пика заболеваемости: в возрастных группах 15-20 и 55-60 лет. При этом мужчины и женщины подвержены болезни в одинаковой мере. Исследования по изучению качества жизни пациентов с псориазом начали проводиться сравнительно недавно и выявили поразительные факты: 29% больных вынуждены каждый день объяснять окружающим причину состояния своей кожи; 40% испытывают неловкость при посещении бассейна, салона красоты или фитнес-центра; 46% выбирают одежду, скрывающую псориазическое поражение кожи; 49% сталкиваются с проблемами при трудоустройстве.

В 1999 г. S.R. Rapp и соавт. показали, что псориаз ухудшает психологическое состояние больных в большей мере, чем сахарный диабет, инфаркт миокарда, рак и многие другие заболевания. Кроме того, не всем известно, что наличие псориаза повышает риск развития сахарного диабета в 1,5 раза, артериальной гипертензии — в 2 раза, сердечной недостаточности — в 2 раза, тяжелой формы инфаркта миокарда — в 7 раз. По данным ряда зарубежных исследователей, до 5,5% больных отмечают наличие суицидальных идей, а среди пациентов с тяжелыми формами псориаза, а это около 30% больных, смертность в 1,5 раза выше по сравнению с общей популяцией.

Оценка тяжести псориаза — обязательный компонент диагностики, без которого невозможно назначить адекватное лечение. Для этого необходимо учитывать как объективные показатели, а именно площадь поражения кожи (BSA — Body Surface Area) и индекс тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area Severity Index), так и субъективную оценку пациентом качества своей жизни.

Индекс PASI учитывает такие признаки, как гиперемия кожи, ее толщина, шелушение, а также площадь поражения. Этот же диагностический инструмент используется для оценки эффективности лечения, которая измеряется в % снижения PASI. Клинически значимым считается снижение на 50% (обозначается как PASI 50), а 75-процентное снижение является первичным требованием к эффективности новых препаратов по критериям FDA США. PASI 90 означает снижение индекса на 90%, то есть практически полное очищение кожи.

По последним представлениям, на фоне генетической предрасположенности и действия провоцирующих факторов (стрептококковой инфекции, TORCH-инфекции и др.) в дерме последовательно проходят следующие этапы иммунологической активации:

В стремлении помочь своим пациентам дерматологи стараются использовать весь потенциал медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Официально утвержденная «терапевтическая лестница» начинается с топического лечения, далее присоединяются фототерапия и препараты системного действия. Однако, несмотря на все усилия, реальные результаты лечения все еще далеки от желаемых. Частые и длительные визиты в лечебные учреждения, побочные эффекты препаратов для многих больных делают лечение более обременительным, чем само заболевание. По данным исследования EUROPSO (2006), 90% пациентов разочарованы в лечении, 49% считают, что лечение отнимает слишком много времени, 32% считают терапию малоэффективной, 32% обращались к 3 и более специалистам за последние 2 года. Теряя доверие к врачу, пациенты часто становятся жертвами разных целителей или компаний, которые предлагают сомнительные технологии лечения. Реальные надежды связаны с разработкой и внедрением средств биологической терапии.

В настоящее время псориаз достаточно изучен, чтобы раскрыть его основные патогенетические механизмы. Последние научные разработки позволяют воздействовать на ключевые этапы патогенеза дерматоза, осуществлять полный и безопасный контроль над проявлениями заболевания и возвращать достойное качество жизни нашим пациентам.

Заведующая кафедрой дерматологии и косметологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Витальевна Проценко представила патогенетическое обоснование инновационных подходов к лечению псориаза с применением иммунобиологических препаратов.



— В эволюции взглядов на пато- и морфогенез псориаза можно условно выделить три основных этапа. На первом этапе заболевание представляли как воспалительную инфильтрацию кожи. Соответственно, подходы к лечению заключались в применении рассасывающих мазей (нафталан и другие), а также топических и системных кортикостероидов. От них не

отказались и сейчас, однако наука не стояла на месте, и сегодня появились средства, влияющие на второй основной патологический процесс при псориазе — гиперпролиферацию кератиноцитов. Это цитостатики, ретиноиды, а также получивший широкое распространение метод фототерапии. В настоящее время псориазический процесс связывают с аутоиммунным воспалением в дерме, а современные иммунобиологические препараты открывают перспективы влияния на начальные звенья патогенеза заболевания.

По последним представлениям, на фоне генетической предрасположенности и действия провоцирующих факторов (стрептококковой инфекции, TORCH-инфекции и др.) в дерме последовательно проходят следующие этапы иммунологической активации:

- активация дендритных клеток (клеток Лангерганса);
- презентация антигена рецепторам Т-лимфоцитов;
- взаимодействие специфических пар лигандов на поверхности клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов;
- активация Т-клеток;

• дифференциация Т-клеток с преобладающим образованием Т-хелперов Th1 и Th17;

• продукция Т-хелперами провоспалительных цитокинов (ранних — IL-12, IL-23, поздних — IL-2, фактор некроза опухоли (TNFα) и др.);

• инициация циклического хемокинового каскада в очагах аутоиммунной реакции.

Th-обусловленное воспаление в дерме поддерживает пролиферацию кератиноцитов и сосудистую реакцию в очагах поражения, что и формирует псориазические папулы.

Эти знания послужили основой для создания препаратов, способных специфически прерывать аутоиммунный процесс. Необходимость в новых средствах обусловлена прежде всего тем, что традиционная системная терапия во многих случаях не приемлема по причине выраженных побочных эффектов и неудобств для пациента. Так, метотрексат обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта и выраженное действие при псориазическом артрите, но угнетает костный мозг, токсичен для печени и желудочно-кишечного тракта. Циклоспорин применяется при тяжелых, распространенных формах псориаза, резистентных к другим видам терапии, однако в числе его побочных действий — артериальная гипертензия, нефротоксичность, повышение риска злокачественных новообразований. Ретиноиды оказывают выраженный терапевтический эффект, особенно в сочетании с PUVA-терапией (химиофототерапией), но обладают тератогенным потенциалом, способны повышать уровень липидов крови, вызывают сухость кожи и слизистых оболочек. К преимуществам PUVA относятся отсутствие привыкания и значительное снижение тяжести псориаза, однако 3-4 процедуры в неделю, необходимые для достижения эффекта, отнимают у больного значительную часть времени.

Применяемые в настоящее время иммунобиологические препараты также имеют свои преимущества и недостатки. Инфликсимаб представляет собой гибридные мышино-человеческие антитела, ингибирующие активность TNFα на конечном этапе аутоиммунного воспаления. Показания к его применению включают многие хронические заболевания с аутоиммунным компонентом, в том числе ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, а также псориаз и псориазический артрит. Режим введения предусматривает 2-часовые внутривенные инфузии на 1, 2-й и 6-й нед терапии, а затем с интервалами в 8 нед. Эффективность при псориазе в виде снижения PASI на 75% достигается к 10-й нед лечения примерно у 80% больных. Спектр нежелательных явлений на фоне терапии инфликсимабом включает инфекционные осложнения, головную боль, головокружения, тошноту, боль в животе, диспепсию, повышение уровня трансаминаз, усугубление сердечной недостаточности и др. У 30% пациентов формируются нейтрализующие антитела к инфликсимабу, что обуславливает постепенное усложнение терапевтического эффекта.

Эфализумаб, содержащий рекомбинантные гуманизированные антитела, также может применяться на конечном этапе аутоиммунного процесса. Препарат показан для лечения псориаза средней и тяжелой степени у взрослых. Режим введения — подкожно 1 раз в неделю. Эффективность PASI 75 к 12-й нед лечения отмечается у 31% пациентов. Среди наиболее частых побочных эффектов выделяют гриппоподобный синдром (головная и мышечная боль, повышение температуры тела, озноб, тошнота), лимфоцитоз, повышение активности щелочной фосфатазы и трансаминаз, аллергические реакции (крапивница).

Вершиной иммунобиологической терапии стала последняя разработка компаний «Янссен Силаг» и Centocor — устекинумаб. Это полностью человеческие моноклональные антитела, которые высокоселективно воздействуют IL-12 и IL-23 — ключевое звено начального этапа в патогенезе псориаза. Под торговым названием Стелара устекинумаб зарегистрирован и в Украине. Показания к применению включают среднетяжелые и тяжелые формы псориаза. Новый препарат имеет удобный режим введения: 45 мг подкожно с интервалом между первыми двумя инъекциями 4 нед, а в дальнейшем — 3 мес. Таким образом, годовой курс лечения потребует от пациента всего 4 визитов к врачу.

В стратегии ведения больных с псориазом препарат Стелара, по всей видимости, займет место в комбинации с базисной топической и фототерапией или на более

высокой ступени «терапевтической лестницы» — в сочетании с базисной системной терапией.

Наибольший интерес участников вызвало выступление гостя из Германии — **профессора Wolf-Henning Boehncke (университет г. Франкфурт-на-Майне)**, который рассмотрел доказательную базу устекинумаба и поделился собственным опытом клинического применения препарата.



— Применение устекинумаба строго обосновано с позиций современных представлений о патофизиологии псориаза, так как блокирование IL-12 и IL-23 предотвращает дифференциацию Т-лимфоцитов в Th1 и Th17, что позволяет разорвать патологический замкнутый круг аутоиммунной активности в дерме. Однако при создании нового препарата перед исследователями закономерно возникают вопросы о его эффективности и безопасности, в том числе по сравнению с уже существующими средствами. И на эти вопросы дает ответы доказательная медицина.

В 2008 г. в журнале Lancet были опубликованы данные двух больших клинических исследований — RHOENIX-1 и RHOENIX-2, в которых различные дозы устекинумаба сравнивались с плацебо у пациентов с псориазом. По промежуточным результатам исследования RHOENIX-1 первый эффект от применения устекинумаба пациенты ощутили уже после второй инъекции; клиническая эффективность PASI 75 отмечалась на 24-й нед лечения устекинумабом в дозе 90 мг у 85% пациентов, а доза 45 мг обеспечивала такой же эффект у 76% больных. Таким образом, удалось подтвердить, что требуемая эффективность лечения достигается уже на начальных его этапах.

В исследовании RHOENIX-2 у пациентов, которые изначально принимали плацебо, а с 12-й нед были переведены на лечение устекинумабом, получен практически идентичный результатам RHOENIX-1 профиль эффективности: индекс PASI 75 был достигнут на 28-й нед у 70% больных, получавших препарат в дозе 45 мг, и у 79% пациентов, которым устекинумаб назначали в дозе 90 мг.

В исследовании RHOENIX-2 у пациентов, которые изначально принимали плацебо, а с 12-й нед были переведены на лечение устекинумабом, получен практически идентичный результатам RHOENIX-1 профиль эффективности: индекс PASI 75 был достигнут на 28-й нед у 70% больных, получавших препарат в дозе 45 мг, и у 79% пациентов, которым устекинумаб назначали в дозе 90 мг.

Кроме объективной оценки результатов терапии, в исследовании RHOENIX-2 изучалось влияние лечения на качество жизни больных псориазом по дерматологическому индексу качества жизни — Dermatology Life Quality Index (DLQI). Опросник DLQI представляет собой простую шкалу, составленную из 10 вопросов, и допускает 4 варианта ответа на каждый из них. Клинически значимым считается снижение суммарной оценки по DLQI на 5 баллов.

В RHOENIX-2 опросы больных проводились на 12-й и 28-й нед лечения; в обоих случаях в группах устекинумаба по сравнению с плацебо результаты самооценки пациентами качества жизни достоверно отличались в лучшую сторону в среднем на 9 баллов, при этом оценки по DLQI оказались сравнимыми в группах, получавших разные дозы препарата — 45 и 90 мг. Таким образом, помимо доказательств эффективности устекинумаба, по результатам этих исследований удалось определить оптимальную дозу препарата — 45 мг.

Классическим осложнением псориаза считается псориатическое поражение суставов. В рамках исследований II фазы устекинумаб применялся у пациентов с псориатическим артритом. Результаты свидетельствовали о статистически достоверном преимуществе препарата перед плацебо в отношении купирования суставного синдрома по критериям ACR, причем эффект лечения проявился уже на 12-й нед.

Дополнительной проблемой для пациентов становится псориатическое поражение ногтей, которое сложнее поддается лечению по сравнению с кожей. В исследовании RHOENIX-1 отмечено статистически достоверное улучшение состояния ногтей по индексу NAPS1 на 52-й нед лечения устекинумабом.

Поскольку в настоящее время не существует способов полного излечения от псориаза и лечение носит пожизненный характер, важнейшим условием терапевтических подходов является безопасность. Высокая безопасность устекинумаба установлена в самой крупной по количеству участников исследовательской программе,

которая проводилась с каким-либо из иммунобиологических препаратов. В общей сложности ее объем составил 2251 пациенто-лет наблюдения, при этом свыше 300 больных получали лечение устекинумабом на протяжении более 18 мес. В настоящее время эти исследования продолжаются, и некоторые больные получают непрерывную терапию устекинумабом уже в течение 5 лет. Интегративный анализ безопасности на 12-й нед лечения выявил практически идентичные показатели частоты нежелательных явлений в группах устекинумаба и плацебо. Прекращение введения препарата в связи с побочными эффектами потребовалось в 1,9% случаев в группе плацебо, 1,1% — в группе устекинумаба 45 мг и 1,4% — в группе устекинумаба 90 мг.

Особый интерес, по данным анализа безопасности в исследованиях III фазы, вызывает тот факт, что частота побочных эффектов (в том числе инфекционных) на фоне применения устекинумаба с течением времени не увеличивается, как у большинства иммунобиологических препаратов, а наоборот, снижается. Так, частота всех побочных эффектов в первые 16 нед лечения составила 60%, в том числе инфекционных 30%. На 48-й нед эти показатели составили 30 и 18% соответственно, что однозначно свидетельствует об отсутствии у препарата кумулятивной токсичности.

Устекинумаб изучался в первом клиническом исследовании с прямым сравнением эффективности и безопасности двух иммунобиологических препаратов при псориазе. Это исследование ACCEPT, в котором устекинумаб сравнивался с этанерцептом — лидером на рынке иммунобиологических препаратов Европы и США с широким спектром показаний и доказанной



а инфликсимаб — альтернативой. Как инфликсимаб и адалимумаб, этанерцепт является блокатором TNFα.

Период наблюдения составил 12 нед, в течение которых 209 пациентов получили 2 инъекции устекинумаба (в 1-ю и 4-ю нед) в дозе 45 мг, 347 пациентов — в дозе 90 мг, а 347 больных — 24 инъекции этанерцепта (по 2 инъекции 50 мг в нед). Оценка результатов лечения проводилась по критериям PASI 75, PASI 90 и общему мнению врачей на 12-й нед.

Интересно, что в данном исследовании этанерцепт продемонстрировал самую высокую эффективность: результат PASI 75 отмечен у 57% больных, а PASI 90 — у 23%. Однако устекинумаб превзошел эти результаты: PASI 75 — 68% (45 мг) и 74% (90 мг); PASI 90 — 36 и 45% пациентов соответственно (различия достоверны). При этом устекинумаб лидировал и по общей оценке врачей. Сравнение результатов ACCEPT с результатами RHOENIX-1 и RHOENIX-2, а также с ранее проведенными исследованиями этанерцепта показало воспроизводимость основных данных по эффективности препаратов. Таким образом, результаты ACCEPT можно считать высокостепенными. На основании полученных данных были сформулированы такие основные выводы:

— устекинумаб эффективнее этанерцепта в начальном лечении псориаза;

— оба биопрепарата демонстрируют хороший профиль безопасности и хорошую переносимость, но реакция в месте инъекций выражена значительно меньше при применении устекинумаба.

Какое из отличий является клинически значимым — решать врачам.

Хочется представить результаты собственного опыта применения устекинумаба. Пациентов, получавших лечение этим препаратом в нашем центре (ведущая

клиника по лечению псориаза в Германии), можно разделить на две группы. Первую составляют больные с тяжелым псориазом, направленные в наш центр частными дерматологами. Этих пациентов предыдущая терапия блокаторами TNFα (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) оказалась неэффективной. Им было назначено альтернативное лечение устекинумабом, на которое все они очень хорошо отреагировали. Возникает закономерный вопрос: можно ли рекомендовать устекинумаб как препарат первой линии? Ответ на него дадут исследования долгосрочной безопасности. Пока же мы используем устекинумаб в качестве препарата выбора у второй группы пациентов. Это больные из разных регионов страны, которые самостоятельно обратились в наш центр, поскольку их лечащие врачи не считали нужным назначение биопрепаратов. В прошлом году мы назначали им препараты, блокирующие TNFα, а с февраля 2009 г., когда устекинумаб был одобрен для лечения псориаза в нашей стране, мы начали использовать его при наличии показаний к иммунобиологической терапии и отсутствии противопоказаний.

Однако у некоторых категорий пациентов применение устекинумаба, на мой взгляд, пока нецелесообразно. К ним относятся больные с псориатическим артритом и дети. В Германии препарат еще не одобрен для лечения данных категорий пациентов, в то время как существуют одобренные средства. Важно не скомпрометировать новый препарат, назначая его не по показаниям.

Собственный опыт применения устекинумаба вне клинических исследований пока незначителен (всего 8 пациентов), однако можно отметить отсутствие каких-либо нежелательных явлений, в том числе реактивации туберкулеза и других инфекций, которые ранее были наиболее частыми осложнениями лечения иммунобиологическими препаратами. Стелара — новый препарат, поэтому еще не включен в консенсусы по лечению псориаза, но согласно инструкции перед его назначением необходимо провести оценку функции печени и почек. Скрининг на туберкулез и

вирусные инфекции не требуется, однако в нашем центре обследования для исключения гепатита В и туберкулеза проводятся перед назначением любого препарата системной терапии псориаза. Следует отметить, что наличие гепатита С не влияет на эффективность лечения иммунобиологическими препаратами, а скрининг на носительство ВИЧ в Германии невозможен по законодательству.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что применение устекинумаба у пациентов с тяжелыми формами псориаза целесообразно в связи с инновационным механизмом действия препарата и оптимальным соотношением эффективность/безопасность. Индекс PASI 75 на фоне применения Стелары достигается у 4 из 5 пациентов, при этом лечение характеризуется хорошей переносимостью. Частота побочных действий устекинумаба сравнима с таковой плацебо и снижается со временем, тем не менее на сегодня получено недостаточно данных по долгосрочной безопасности. Доказано, что устекинумаб более эффективен на начальном этапе лечения псориаза, чем золотой стандарт иммунобиологической терапии — этанерцепт.

После выступлений докладчиков работа заседания продолжилась в 4 фокус-группах специалистов, в каждой из которых дискутировался один из практических аспектов иммунобиологической терапии псориаза (оценка тяжести псориаза и качества жизни больных в повседневной врачебной практике; ожидания пациента от лечения (соотношение стоимости терапии и качества жизни); как объяснить пациенту преимущества инновационных методов лечения; место Стелары в линейке базисных методов лечения псориаза — профиль пациентов для назначения Стелары) и была сформулирована единая точка зрения на данный вопрос.

По завершении работы в фокус-группах модераторы отметили сложность и неоднозначность рассмотренных вопросов, а также ключевую роль индивидуализированной оценки качества жизни больных и их ожиданий от лечения при принятии решения о назначении иммунобиологических средств. Было высказано единогласное мнение о том, что адекватное применение препаратов иммунобиологической терапии псориаза в нашей стране возможно при соответствующей информационной поддержке специалистов-дерматологов и пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3y