

Препарат секукинумаб в терапии среднетяжелого резистентного псориаза: опыт применения

З.Р. Хисматуллина¹, А.С. Юламанов²

¹ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа,

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, Уфа

Secukinumab for moderate resistant psoriasis treatment: clinical experience

Z.R. Khismatullina¹, A.S. Yulamanov²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia,

²Republican Dermatovenereologic Dispensary No1, Ufa, Russia

Аннотация

Сегодня отмечается рост заболеваемости псориазом, при этом наблюдается увеличение тяжелых, резистентных к проводимой терапии форм заболевания, приводящих к инвалидизации в трудоспособном возрасте. В статье рассматриваются терапевтические подходы в лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза, в частности, препаратами генной инженерии. Доказано, что IL-17A является основным цитокином, который участвует в патогенезе псориаза и псориатического артрита. С учетом новых патогенетических данных оправдано использование ингибитора интерлейкина 17 A (IL-17A) - секукинумаба для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза у пациентов с показанием для системной терапии или фототерапии. Представлен клинический случай эффективного лечения препаратом секукинумаб пациента со среднетяжелым псориазом, рефрактерным к традиционным методам лечения.

Ключевые слова: псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, секукинумаб.

Abstract

Today, there is an increase in the incidence of psoriasis, while there is an increase in severe, resistant to therapy, forms of the disease, leading to disability at working age. The article addresses therapeutic approaches in the treatment of patients with moderate and severe forms of psoriasis, gene engineering biological therapy, in particular. It is proved that IL-17A is a major cytokine that is involved in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Taking into account new pathogenetic data, the use of an inhibitor of interleukin 17 A (IL-17A) - secukinumab for the treatment of moderate and severe forms of psoriasis in patients with indications for systemic therapy or phototherapy is justified. A clinical case of effective treatment with secukinumab of a patient with moderate psoriasis, refractory to traditional methods of treatment, is presented.

Key words: psoriasis, gene engineering biological therapy, secukinumab.

Ссылка для цитирования: Хисматуллина З.Р., Юламанов А.С. Препарат секукинумаб в терапии среднетяжелого резистентного псориаза: опыт применения. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2019; 1: 129-132.

Псориаз - это распространенный хронический дерматоз, заболеваемость которым в России остается устойчиво высокой и составляет 68,5 на 100 тыс. населения. На сегодняшний день отмечается увеличение тяжелых, резистентных к терапии форм заболевания, которые нередко приводят к инвалидизации населения, в том числе в трудоспособном возрасте [1, 2]. В связи с этим совершенствование терапевтических подходов в лечении тяжелых форм псориаза является не только медицинской, но и социальной задачей.

В последнее время псориаз рассматривается как системное заболевание, так как в патологический процесс вовлекаются не только кожа, ног-

тевые пластинки, но и суставы, внутренние органы. Также на системность заболевания указывают наличие в сыворотке крови маркеров системного воспаления и отклонения в цитокиновом статусе. Известно, что фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины 12, 17, 23 играют основную роль в патогенезе псориаза [3].

Основные терапевтические подходы к лечению псориаза с учетом тяжести течения, сопутствующих заболеваний указаны в Федеральных клинических рекомендациях, а также в руководстве Европейской академии дерматологии и венерологии [4, 5].

Для оценки тяжести и распространенности данного дерматоза используется стандартизован-

ный индекс тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index). У пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза индекс PASI составляет более 10 баллов. У таких больных имеются распространенные кожные высыпания с выраженной воспалительной инфильтрацией, шелушением, зудом кожи, в процесс поражения часто вовлекаются лицо, кожа волосистой части головы, шея, аногенитальная область. Все перечисленное существенно снижает качество жизни пациентов.

В качестве патогенетической терапии в настоящее время используются генно-инженерные биологические препараты — моноклональные антитела, снижающие и блокирующие выработку цитокинов. Это в итоге обуславливает уменьшение избыточной пролиферации кератиноцитов, инфильтрации кожи и прерывает процесс формирования псориатической бляшки. В Российской Федерации для лечения псориаза зарегистрирован ряд биологических препаратов — это ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), ингибиторы интерлейкина 12/23 (устекинумаб) и ингибиторы интерлейкина-17А (IL-17A) — секукинумаб [7].

Секукинумаб (Козэнтикс) одобрен в Российской Федерации в 2016 г. для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, при наличии показаний для системной терапии или фототерапии. Секукинумаб, являясь человеческим моноклональным антителом к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к), действует селективно в отношении интерлейкина-17А. Доказано, что IL-17A является основным цитокином, который участвует в патогенезе псориаза и действует на кератиноциты, стимулируя секрецию провоспалительных медиаторов. Интерлейкин-17А синтезируется CD4 лимфоцитами (Th17), а также нейтрофилами, тучными клетками, макрофагами, CD8+ клетками. Интерлейкин-17A инициирует воспаление и пролиферацию мягких тканей, кроме того, участвует в развитии энтезитов, образовании костных эрозий, разрушает матрикс костной и хрящевой ткани путем воздействия на макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, а также на фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты. Таким образом, интерлейкин-17A участвует в развитии и псориатического артрита [8].

Известно, что интерлейкин-17A участвует в патогенезе псориаза и псориатического артрита, что подтверждается фактом повышения количества клеток, продуцирующих этот цитокин, в крови, суставах и псориатических бляшках. Установлено, что тяжесть заболевания и структурные изменения в пораженных тканях коррелируют с количеством клеток, которые вырабатывают интерлейкин-17A.

Выявлено, что в пораженных псориазом тканях уровень IL-17A повышен, в отличие от неповрежденных тканей [9].

Таким образом, с учетом новых данных о патогенезе псориаза и псориатического артрита оправдано использование секукинумаба для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, торпидных к традиционным методам лечения, так как данный препарат является таргетным инструментом в терапии псориаза, воздействуя на основное звено воспалительного каскада, определяющего развитие псориатического воспаления. Результаты международных клинических исследований показали, что применение секукинумаба обеспечивает очень быструю положительную динамику клинических проявлений псориаза — регресс кожного процесса, что является важным преимуществом данного препарата. Помимо этого, получены научные доказательства высокой эффективности секукинумаба при лечении псориатического артрита [9].

Приводится клинический случай лечения препаратом секукинумаб пациента со среднетяжелым, резистентным к терапии течением псориаза. Проводили клиническое наблюдение, оценивали клиническую эффективность, переносимость и наличие побочных явлений терапии препаратом секукинумаб (Козэнтикс) при псориазе среднетяжелой степени.

Клинический случай

Пациент К., 51 года, поступил в дерматологическое отделение республиканского кожно-венерологического диспансера (РКВД) Республики Башкортостан.

Пациент болеет псориазом с 20 лет, начало заболевания связывает со стрессовым фактором. Диагноз поставлен дерматологом по месту жительства при первом обращении. Заболевание в 1987 г. изначально имело часто рецидивирующее течение с непродолжительными ремиссиями от 1 до 1,5 мес. Пациент К. постоянно наблюдался в амбулаторных и стационарных условиях, получал традиционные стандартные методы лечения без особого клинического эффекта. На протяжении последних 12 лет псориаз у пациента стал обостряться все чаще, появились боли в суставах и новые локализации кожного процесса (волосистая часть головы и аногенитальная область). Из анамнеза было выявлено, что при последней госпитализации в РКВД у больного наблюдалась отрицательная динамика со стороны лабораторных показателей на цитостатическую терапию метотрексатом. В частности, мониторинг функциональных показателей работы печени выявил значительное повышение печеноч-

ных ферментов. Кроме того, отмечалась плохая переносимость метотрексата в виде тошноты. Учитывая наличие побочных явлений, а также временный и незначительный эффект от применения метотрексата, последний был отменен.

Status localis при поступлении: кожные проявления локализируются на коже волосистой части головы, аногенитальной области, сгибательной и разгибательной поверхностях верхних и нижних конечностей. Патологический процесс на коже представлен сильно инфильтрированными бляшками до 25,0 см в диаметре, с нечеткими границами, с венчиком гиперемии по периферии. Бляшки были плотно покрыты крупнопластинчатыми чешуйками. Изоморфная реакция Кебнера и псориагическая триада были положительными. На момент поступления 05.02.2018 г. стандартизованный индекс тяжести псориаза PASI составил 12,8 балла (рис. 1). Объем активных и пассивных движений в коленных суставах был ограничен.

Пациенту был поставлен диагноз: диссеминированный псориаз, прогрессирующая стадия, смешанная форма, среднетяжелой степени, псориагический артрит, устойчивый к основным методам лечения, в том числе цитостатической терапии.

Учитывая тяжесть и распространенность кожного процесса, резистентность к стандартной традиционной терапии, пациенту К. по решению комиссии была рекомендована терапия генно-инженерным препаратом - секукинумабом (Козэнтикс).

После проведения необходимого диагностического обследования пациенту было назначено введение секукинумаба согласно инструкции (в дозе 300 мг в виде подкожных введений на 0, 1, 2, 3, 4-й неделях и далее каждые 4 нед). После 5



Рис. 1. Поражение кожи нижних конечностей у пациента К. при поступлении (до начала лечения секукинумабом).



Рис. 2. Динамика кожного процесса у пациента К. после лечения секукинумабом.

инъекций секукинумаба у пациента стандартизованный индекс тяжести псориаза PASI составил 0,4 балла, что свидетельствовало о почти полном регрессе кожных проявлений (рис. 2). Было отмечено увеличение объема активных и пассивных движений в коленных суставах. Побочные явления у больного при лечении секукинумабом отсутствовали. Отклонений в общем анализе крови, мочи, биохимическом анализе крови в динамике не выявлено. Наблюдалась хорошая переносимость препарата.

На сегодня пациент К. продолжает терапию препаратом Козэнтикс (секукинумаб).

Описанный нами клинический случай показывает высокую клиническую эффективность препарата секукинумаб в терапии больного со среднетяжелым и торпидным течением псориаза. В результате терапии у пациента отмечено снижение индекса PASI на 97%. При этом регресс клинической симптоматики наступил довольно быстро (уже через 3 нед) и без каких-либо нежелательных эффектов.

Таким образом, секукинумаб позволяет контролировать течение псориаза и значительно повышает качество жизни больных.

Литература

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013–2015 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; (3): 12–28. [Kubanov A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Dermatovenereologic healthcare delivery in Russian Federation. Incidence of sexually transmitted infections and skin disorders, 2013–2015. Vestnik dermatologii i venerologii (Journal of Dermatology and Venereology). 2016; (3): 12–28. In Russian]. doi: 10.25208/0042-4609-2016-0-3-12-28.

2. Kragballe K, Van de Kerkhof PC, Gordon KB. Unmet needs in the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2014; 24(5): 523–532. doi: 10.1684/ejd.2014.2403.
3. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(11):1387-404. doi: 10.1111/jdv.12024.
4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5 е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. Moscow: Business Express; 2016. p. 768. In Russian].
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC.. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (12): 2277–2294. doi: 10.1111/jdv.13354.
6. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210 (3): 194–199.
7. Бакулев А.Л. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016; (5):32-38. [Bakulev A.L. The strategy “treatment before reaching the goal” for psoriasis. *Current issues of resistance to biological therapy. Bulletin of dermatology and venereology.* 2016; (5): 32–38].
8. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclouha F, Kingo K. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76 (1): 60–69. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008.
9. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(6): 1019–1023. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7.
10. Кунгуров Н.В., Зильберберг Н.В., Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Гришаева Е.В. Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза. *Лечащий врач.* 2017; 11: 1–6. [Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Kohan M.M., Keniksfest Yu.V., Grishaeva E.V. Experience of using the drug secukinumab in the treatment of severe resistant psoriasis. *Attending doctor.* 2017; 11: 1–6. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Хисматуллина Зарема Римовна./Khismatullina Zarema
hzt07@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует