

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-77-81>

Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт

Рычкова И. В.^{1*}, Притуло О. А.²

¹Клинический кожно-венерологический диспансер

295006, Российская Федерация, г. Симферополь, пер. Братьев Спендиаровых, д. 6

²Медицинская академия имени С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского
294006, Российская Федерация, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи с возможным поражением опорно-двигательного аппарата, регистрирующееся у 2–3 % взрослого населения планеты. На сегодняшний день особое внимание при лечении псориаза уделяется коморбидному фону, поскольку известно, что он может утяжелять течение псориаза и влиять на эффективность терапии. Целью терапии псориаза является достижение чистой или почти чистой кожи, устойчивые улучшения псориазического артрита, улучшение качества жизни — все это стало возможным при появлении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако в терапии генно-инженерными биологическими препаратами существуют «болевы́е точки»: первичная неэффективность, «эффект ускользания», схемы перехода с одного препарата на другой, безопасность комбинированного применения ГИБП и системных базисных препаратов, прерывание терапии.

Цель исследования. Изучение терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом при вынужденном прерывании лечения, с учетом метаболических нарушений.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 52 пациента с диагнозом «бляшечный псориаз», получающих препарат устекинумаб в течение 3 лет, которые были разделены на 2 группы в зависимости от массы тела и метаболических нарушений.

Результаты. Более 80 % пациентов, принимавших препарат как в дозировке 45 мг, так и в дозировке 90 мг, к 12 неделе терапии достигли PASI 75. К 24 неделе доля больных в I группе, достигших PASI 75, составила 96,3 %, во II группе — 88,0 %.

К 48 неделе PASI 75 достигли 90,4 % пациентов: в I группе — 100 % больных, во II группе — 80,0 % пациентов. На 76 неделе у пациентов было прервано лечение устекинумабом в связи с проблемами с закупкой препарата. Продолжительность прерывания лечения составила 36 недель. К 112 неделе у 86,5 % пациентов в обеих группах наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75.

К 124 неделе (через 12 недель после возобновления терапии) 82,7 % пациентов достигли PASI 75: в I группе — 92,6 % больных, во II группе — 72,0 % пациентов.

Через 16 недель (128 неделя) PASI 75 в I группе достигли все пациенты (100 %), во II группе PASI 75 отмечался у 80 % пациентов.

Вывод. При возобновлении лечения больных псориазом препаратом устекинумаб после длительного прерывания отмечается быстрое и полное восстановление терапевтической эффективности, однако у больных псориазом с метаболическими нарушениями отмечается снижение эффективности после возобновления терапии в сравнении с больными без абдоминального ожирения, что может определить дальнейшую стратегию и тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: псориаз, терапевтическая эффективность, прерывание терапии, устекинумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Рычкова И. В., Притуло О. А. Эффективность возобновления терапии устекинумабом больных псориазом с метаболическими нарушениями. Клинический опыт. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):77–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-77-81>



Effectiveness of resuming ustekinumab therapy in psoriasis patients with metabolic disorders. Clinical experience

Irina V. Rychkova^{1,*}, Olga A. Prytulo²

¹ Clinical Dermatovenerologic Dispensary
Bratiev Spendiarovyh lane, 6, 295006, Simferopol, Russian Federation

² Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University
Lenina blvd, 5/7, 294006, Simferopol, Russian Federation

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory skin disease with possible damage to the musculoskeletal system, affecting 2–3 % of the adult population of the planet. To date, special attention in the treatment of psoriasis is paid to the comorbid background, since it is known that it can aggravate the course of psoriasis and affect the effectiveness of therapy. The purpose of psoriasis therapy is to achieve clean or almost clean skin, sustainable improvement of psoriatic arthritis, improving the quality of life, all this became possible with the advent of genetically engineered biological drugs. However, in the treatment of genetically engineered biological drugs there are “pain points”: primary inefficiency, “the effect of slipping”, the scheme of transition from one drug to another, the safety of the combined use of GIBP and system-based drugs, interruption of therapy.

Objective. To study the therapeutic efficacy of ustekinumab in psoriasis patients with forced interruption of treatment, taking into account metabolic disorders.

Materials and methods. 52 patients with a diagnosis of plaque psoriasis receiving ustekinumab for 3 years were under observation, which were divided into 2 groups, depending on body weight and metabolic disorders.

Results. More than 80 % of patients taking the drug at a dosage of 45 mg, and at a dosage of 90 mg, to week 12 therapy reached PASI 75. By week 24, the proportion of patients in group I who reached PASI 75 was 96.3 %, in group II — 88.0 %.

By week 48 PASI 75 reached 90.4 % patients: in group I — 100 % patients, in group II — 80.0 % patients.

At 76 weeks, patients were interrupted ustekinumab treatment in connection with the purchase of the drug. The duration of treatment interruption ranged 36 weeks. By week 112, 86.5 % patients in both groups had a relapse of psoriasis, which was assessed by the loss of the therapeutic response of PASI 75.

By week 124 (12 weeks after the resumption of therapy) 82.7 % patients reached PASI 75: in group I — 92.6 % patients, in group II — 72.0 % patients.

After 16 weeks (week 128), all patients 100 % achieved PASI 75 IN group I. In group II to week 128 PASI 75 was observed in 80 % patients.

Conclusion. With the resumption of treatment of patients with psoriasis with ustekinumab after a long interruption, there is a rapid and complete restoration of therapeutic effectiveness, however, in patients with psoriasis with metabolic disorders, there is a decrease in efficiency after the resumption of therapy in comparison with patients without abdominal obesity, which can determine the further strategy and tactics of management of such patients.

Keywords: **psoriasis, therapeutic efficacy, interruption of therapy, ustekinumab**

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Rychkova I. V., Prytulo O. A. Effectiveness of resuming ustekinumab therapy in psoriasis patients with metabolic disorders. Clinical experience. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2018;94(5):77–81.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-77-81>

■ Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, поражающее 2–3 % взрослого населения планеты [1–2]. Псориазический артрит является одним из наиболее тяжелых проявлений данного дерматоза, он возникает примерно у одной трети пациентов с псориазом [3]. В настоящее время отмечается рост тяжелых, резистентных к терапии, инвалидизирующих форм псориаза, значительно влияющих на качество жизни, приводящих стойкой утрате трудоспособности, социальной дезадаптации, что и определяет значимость данной проблемы.

У 30–40 % больных псориазом и псориазическим артритом (ПА) наблюдается развитие метаболического синдрома [7]. Риск наступления смерти у больных ПА от сердечно-сосудистой патологии повышается у женщин на 59 %, у мужчин на 65 % [3–5]. Обнаружено увеличение значения стандартного показателя смертности пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом по сравнению с популяционными показателями. Основной причиной смерти у 36,2 % больных являются кардиоваскулярные риски с эндотелиальной дисфункцией [6]. Хроническое воспаление считается связующим патогенетическим звеном между псориазом и метаболическим синдромом [8]. Провоспалительные маркеры, такие как лептин, адипонектин, ФНО- α и др., продуцируемые адипоцитами, играют важную роль при инсулинорезистентности, гипертензии и других осложнениях метаболического синдрома. Дисрегуляция Т-клеточных взаимодействий и избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов приводят к гиперпролиферации кератиноцитов и активации нейтрофилов в эпидермисе [9]. Следствием этого является длительная активация Т-клеток и замкнутый цикл воспаления в коже. Понимание роли системного иммунозависимого воспаления и инсулинорезистентности в патогенезе псориаза может способствовать оптимизации терапии дерматоза.

Целями и задачами терапии псориаза и ПА на сегодняшний день являются: чистая или почти чистая кожа, достижение стойкой ремиссии или минимальной активности, предупреждение деструкции костной ткани, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов [10, 11].

XXI век ознаменовался широким внедрением генно-инженерных биологических препаратов в лечении псориаза и псориазического артрита. Одним из таких препаратов является устекинумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, ингибирующее субъединицу p40, общую для интерлейкинов (ИЛ) 12 и 23.

ИЛ-12 и ИЛ-23, участвующие в иммунных реакциях, способствуют активации и дифференцировке NK-клеток и CD4⁺-Т-лимфоцитов. Устекинумаб блокирует воздействие ИЛ-12 и ИЛ-23 на активацию иммунных клеток, вызываемую этими цитокинами внутриклеточную передачу сигнала и секрецию цитокинов, играющих ключевую роль в развитии псориаза [12, 13].

Непрерывность проводимой терапии лежит в основе успешного контроля над заболеванием. В ряде случаев прерывание терапии становится неизбежным: плановые и внеплановые хирургические вмешательства, беременность, перебои с закупкой лекарственного препарата. Последующее возобновление проводимого лечения может сопровождаться снижением терапевтической эффективности [14].

Целью исследования явилось изучение терапевтической эффективности устекинумаба у больных псориазом после прерывания лечения с учетом метаболических нарушений.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 52 пациента с диагнозом «бляшечный псориаз» (L40.0, МКБ-10) среднетяжелого и тяжелого течения, получающих препарат устекинумаб в течение 3 лет. Оценка тяжести псориаза проводилась с использованием индекса PASI (Psoriasis area severity index — индекс распространенности и тяжести псориаза). Было сформировано две группы:

I группа — 27 пациентов с псориазом с индексом массы тела (ИМТ) <30, без метаболических нарушений, доза препарата 45 мг, медиана PASI 30,3 [29,8–41,2];

II группа — 25 больных псориазом с ИМТ \geq 30, имеющие метаболические нарушения различной степени выраженности, доза препарата 90 мг, медиана PASI 31,2 [21,4–40,5].

Препарат вводился согласно инструкции, подкожно, по схеме: интервал между первой и второй инъекциями — 4 недели, затем каждые 12 недель.

Безопасность применения препарата оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений, данных физикального обследования, мониторинга лабораторных показателей (с интервалом 12 недель): общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, индекс НОМА, толерантность к глюкозе, мочевины, креатинин, липидограмма).

Результаты и обсуждение

Нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей крови и мочи, требующих отмены препарата, в течение всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Более 80 % пациентов, принимавших препарат как в дозировке 45 мг, так и в дозировке 90 мг, к 12 неделе терапии достигли PASI 75 (рис. 1). К 24 неделе доля больных в I группе, достигших PASI 75, составила 26/27 (96,3 %), во II группе — 22/25 (88,0 %) (табл. 1). Терапевтический ответ, соответствующий PASI 90, к 24 неделе наблюдался у 21/27 (77,8 %) пациентов, получавших 45 мг устекинумаба, и у 12/25 (48 %) больных, получавших 90 мг препарата.

К 48 неделе PASI 75 достигли 47/52 (90,4 %) пациентов: в I группе — 27/27 (100 %) больных, во II группе — 20/25 (80,0 %) пациентов; PASI 90 зарегистрировано у 19/27 (70,3 %) и 9/25 (36 %) больных соответственно.

К 76 неделе PASI 75 наблюдалось у 45/52 (86,5 %) больных: у 26/27 (96 %) пациентов, получавших 45 мг устекинумаба, и у 19/25 (76 %) больных, получавших 90 мг. Доля пациентов, достигших PASI 90, в I группе составила 18/27 (66,6 %), во II группе — 5/25 (20 %) больных (табл. 1, рис. 1).

На 76 неделе у пациентов было прервано лечение устекинумабом в связи с перебоем в закупке препарата. Продолжительность прерывания лечения составила 36 недель. К 112 неделе у 45/52 (86,5 %) пациентов в обеих группах наблюдался рецидив псориаза, который оценивали по потере терапевтического ответа PASI 75. Доля больных с PASI 50 в целом составила



Рис. 1. Доля пациентов, достигших PASI 75 в течение 3 лет терапии
 Fig. 1. The proportion of patients having achieved PASI 75 within 3 years of therapy

Таблица 1. Динамика индекса PASI у пациентов с псориазом на терапии устекинумабом.
 Table 1. Dynamics of the PASI index in psoriasis patients during ustekinumab therapy

Группы	Недели терапии										
	24 неделя		48 неделя		76 неделя		112 неделя	124 неделя	128 неделя		
	PASI 75										
Всего пациентов (n = 52)	92,3 %		90,4 %		86,5 %		13,5 %	82,7 %		88,5 %	
	PASI 75	PASI 90	PASI 75	PASI 90	PASI 75	PASI 90	PASI 75	PASI 75	PASI 75	PASI 75	PASI 90
I группа — 45 мг (n = 27)	26 (96,3 %)	21 (77,8 %)	27 (100 %)	19 (70,3 %)	26 (96 %)	18 (66,6 %)	5 (18,5 %)	25 (92,6 %)	27 (100 %)	19 (76 %)	
II группа — 90 мг (n = 25)	22 (88 %)	12 (48 %)	20 (80 %)	9 (36 %)	19 (76 %)	5 (20 %)	2 (8,0 %)	18 (72,0 %)	20 (80 %)	5 (20 %)	

28/52 (53,8 %): у пациентов с псориазом без МС — 20/27 (74,1 %), у больных псориазом с метаболическими нарушениями — 8/25 (32,0 %). Доля больных с PASI 75 в целом составила 7/52 (13,5 %): у пациентов с псориазом без МС — 5/27 (18,5 %), у больных псориазом с метаболическими нарушениями — 2/25 (8,0 %).

Оценка индекса PASI после возобновления терапии проводилась через 4 недели и через 12 недель.

После периода прерывания терапии устекинумабом первые две инъекции препарата вводились через 4 недели больным, не достигшим PASI 50: 2/27 (7,4 %) без МС и 3/25 (12,0 %) с МС [11], затем — через 12 недель.

К 124 неделе (через 12 недель после возобновления терапии) 43/52 (82,7 %) пациентов достигли PASI 75: в I группе — 25/27 (92,6 %) больных, во II группе — 18/25 (72,0 %) пациентов.

Через 16 недель (неделя 128) PASI 75 в I группе достигли все пациенты (27/27 (100 %)), PASI 90 зарегистрировано у 19/27 (76,0 %) больных. Во II группе к 128 неделе PASI 75 отмечался у 20/25 (80 %) пациентов, PASI 90 достигли всего 5/25 (20 %) больных.

В целом, полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препарата устекинумаб у больных псориазом. У пациентов с пси-

риазом и метаболическими нарушениями (ИМТ ≥ 30), получавших более высокую дозу устекинумаба (90 мг), отмечены более низкие результаты, чем у больных без МС (45 мг). После длительного прерывания лечения устекинумабом (36 недель) у 45 пациентов отмечается развитие рецидива заболевания (PASI <75), при этом более половины пациентов сохранило ответ PASI 50, а 13 % больных — PASI 75. Более выраженное обострение наблюдалось в группе пациентов с МС. После возобновления лечения через 12 недель в обеих группах полностью восстановлены результаты терапии, достигнутые до прерывания.

Выводы

Устекинумаб обладает высокой и стабильной долгосрочной терапевтической эффективностью у больных бляшечным псориазом.

Терапевтическая эффективность препарата устекинумаб выше у пациентов с псориазом без метаболических нарушений, что указывает на взаимосвязь и общность патогенеза этих двух заболеваний.

При наблюдении за пациентами в течение 3 лет терапии устекинумабом отмечен высокий профиль безопасности.

При лечении устекинумабом больных псориазом возможно краткосрочное прерывание и возобновление терапии без потери эффективности.

О длительности прерывания и сроках возобновления необходимы дальнейшие клинические проспективные исследования, а также данные Всероссий-

ского Регистра по ведению пациентов, что поможет определить дальнейшую стратегию и тактику лечения больных псориазом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии, для повышения ее клинической эффективности и экономической целесообразности. ■

Литература/References

- Luan L., Han S., Wang H., Liu X. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:278–284.
- Николашина О. Е., Бакулев А. Л. О взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета при псориазе. Саратовский научно-медицинский журнал. 2015;11(3):421–423. [Nikolashina O. E., Bakulev A. L. On the relationship of innate and adaptive immunity in psoriasis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2015;11(3):421–423. (In Russ.)]
- Myers W. A. et al. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):438–447.
- Молочков В. А., Бадокин В. В., Альбанова В. И., Волнухин В. А. Псориаз и псориатический артрит. Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. С. 197–244. [Molochkov V. A., Balakin V. V., Albanova I. V., Volnukhin V. A. Psoriasis and psoriatic arthritis. Partnership of Scientific Editions of KMK; Author's Academy, 2007. P. 197–244. (In Russ.)]
- McLaughlin M., Ostör A. Early treatment of psoriatic arthritis improves prognosis. *Practitioner.* 2014;258(1777):21–24.
- Buckley C., Cavill C., Taylor G. et al. Mortality in psoriatic arthritis — a single-center study from the UK. *J Rheumatol.* 2010;37:2141–2144.
- Machado-Pinto J. et al. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):8–14.
- Хобейш М. М., Сысоев К. А., Соколовский Е. В., Лапин С. В. Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018;1:26–35. [Khobeish M. M., Sysoev K. A., Sokolovsky E. V., Lapin S. V. the Role of adipokines and cytokines in the pathogenesis of psoriasis in patients with concomitant metabolic disorders. *Kremlin Medicine. Clinical Herald.* 2018;1:26–35. (In Russ.)]
- Rasouli N., Kern P. A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:64–73.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с псориатическим артритом, 2015. [Federal clinical guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis, 2015. (In Russ.)]
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Российское Общество Дерматовенерологов и Косметологов. Москва, 2015. [Federal clinical guidelines for the management of psoriasis patients. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow, 2015. (In Russ.)]
- Stelara[®] (ustekinumab). Summary of product characteristics. FDA 2018.
- Schadler E. D. et al. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon.* 2018.
- Leonardi C. L. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665–1674.

Информация об авторах

Ирина Владимировна Рычкова* — врач-дерматовенеролог клинко-диагностического отделения Клинического кожно-венерологического диспансера; e-mail: zki55skaz@mail.ru

Ольга Александровна Пritуло — заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского; e-mail: 55550256@mail.ru

Information about the authors

Irina V. Rychkova* — Dermatovenerologist, Clinical and Diagnostic Department of the Clinical Dermatovenerologic Dispensary; e-mail: zki55skaz@mail.ru

Olga A. Pritulo — Head of Department, Department of Dermatovenerology with the course of cosmetology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, Vernadsky Crimean Federal University; e-mail: 55550256@mail.ru