

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57>

Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза

Кубанов А. А.¹, Бакулев А. Л.², Глузмин М. И.³, Кохан М. М.⁴, Круглова Л. С.⁵, Руднева Н. С.⁶, Олисова О. Ю.^{7*}, Соколовский Е. В.⁸, Хобейш М. М.⁸

¹ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации 107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

² Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

³ Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4

⁴ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии 620076, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8

⁵ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации 121359, Российская Федерация, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

⁶ Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер 300053, Российская Федерация, г. Тула, 1-й пр-д Марины Расковой, д. 1А

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁸ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, корп. 4

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) — один из ключевых воспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе псориаза и псориатического артрита, и его специфичное ингибирование с помощью генно-инженерных биологических препаратов позволяет контролировать основные симптомы этих заболеваний. Цертолизумаба пэгол — ингибитор ФНО-α, зарегистрированный для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза и псориатического артрита, представляющий собой антигенсвязывающий (Fab')-фрагмент антитела к ФНО-α, соединенный с полиэтиленгликолем. В обзоре представлены результаты рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности цертолизумаба пэгола у больных псориазом (СIMPASI 1, СIMPASI 2 и СИМПАСТ) и псориатическим артритом (Rapid-PsA), в которых продемонстрирована высокая эффективность цертолизумаба пэгола, в том числе после предшествующего применения других ингибиторов ФНО-α или ингибиторов интерлейкина 17. Показано, что цертолизумаба пэгола можно применять на протяжении всей беременности, так как он не содержит Fc-фрагмент и обладает минимальным уровнем трансплацентарного переноса.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, псориатический артрит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы ФНО-α, цертолизумаба пэгол

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

Для цитирования: Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Глузмин М. И., Кохан М. М., Круглова Л. С., Руднева Н. С., Олисова О. Ю., Соколовский Е. В., Хобейш М. М. Цертолизумаба пэгол: новые возможности терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):50–57. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57>

Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to severe plaque psoriasis

Alexey A. Kubanov¹, Andrey L. Bakulev², Mikhail I. Gluzmin³, Muza M. Kokhan⁴, Larisa S. Kruglova⁵, Natalia S. Rudneva⁶, Olga Yu. Olisova⁷, Evgeny V. Sokolovsky⁸, Marianna M. Khobeish⁸

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

²Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation
Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012, Russian Federation

³Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

⁴Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology
Shcherbakova str., 8, Ekaterinburg, 620076, Russian Federation

⁵Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation
Timoshenko str., 19, bldg 1A, Moscow, 121359, Russian Federation

⁶Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary
1yi proezd Mariny Raskovoy, 1A, Tula, 300053, Russian Federation

⁷I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russian Federation

⁸Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
L'va Tolstogo str., 6–8, korpus 4, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is one of the key inflammatory cytokines in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis, and its inhibition with genetically engineered biological drugs ensures control of the main symptoms of these diseases. *Certolizumab pegol* is a PEGylated (linked to polyethylene glycol) Fab' fragment of a monoclonal antibody that inhibits human TNF- α . It is approved for treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. This review summarizes the results of randomized clinical trials of efficacy and safety of *certolizumab pegol* in plaque psoriasis (CIMPASI 1, CIMPASI 2, and CIMPACT) and psoriatic arthritis (Rapid-PsA). The represented data demonstrate high efficacy of *certolizumab pegol* in bio-naïve patients and in patients previously exposed to other TNF inhibitors or IL17 inhibitors. The absence of the Fc-fragment in *certolizumab pegol* ensures minimal to no placental transfer of the drug and enables its usage during the entire pregnancy.

Keywords: plaque psoriasis, psoriatic arthritis, genetically engineered biological drugs, TNF- α inhibitors, certolizumab pegol

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

For citation: Kubanov A. A., Bakulev A. L., Gluzmin M. I., Kokhan M. M., Kruglova L. S., Rudneva N. S., Olisova O. Yu., Sokolovsky E. V., Khobeish M. M. Certolizumab pegol: new opportunities for treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(5):50–57. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-5-50-57>

Введение

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание с вовлечением кожи и суставов [1]. В патогенезе псориаза ключевое значение имеют провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-23 (ИЛ-23) и интерлейкин-17 (ИЛ-17). Активация плазмацитоидных дендритных клеток, вызванная травмой, инфекцией, действием лекарственных препаратов или других триггеров, в сочетании с генетической предрасположенностью приводит к секреции интерферонов I типа (ИНФ-α и ИНФ-β), которые стимулируют созревание миелоидных дендритных клеток и образование ФНО-α, ИЛ-23 и ИЛ-12. ИЛ-23 и ИЛ-12 стимулируют дифференцировку и пролиферацию Th17- и Th1-лимфоцитов. Активированные Th17-клетки продуцируют ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22, ФНО-α, хемокины (CXCL1 и CXCL8). ФНО-α и интерлейкин 17 активируют кератиноциты, усиливают пролиферацию эпидермиса, рекрутируют воспалительные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, а также вызывают продукцию антимикробных пептидов, в свою очередь, активирующих дендритные клетки, которые еще больше усиливают развитие воспаления. В результате в резидентных клетках кожи и тканей суставов (кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки) возникает гиперпролиферация, нарушаются процессы дифференцировки [2].

У 30–40 % пациентов с псориазом диагностируется и псориазический артрит (ПА) [3]. Часто кожные симптомы появляются на несколько лет раньше суставных, возможно одновременное поражение кожи и суставов, реже наблюдается манифестация заболевания суставным синдромом [4–6]. Клинические проявления ПА включают олигоартрит или полиартрит, энтезит и дактилит. Псориазическая ониходистрофия встречается у более чем половины пациентов с псориазом (с симптомом «наперстка», лейконихией, симптомом «масляного пятна», онихолизисом и др.) и является одним из основных предикторов развития ПА наряду с высоким индексом PASI, псориазом волосистой части головы, инверсным псориазом, высоким ИМТ (≥ 35) и увеитом [7, 8]. К распространенным коморбидным состояниями пациентов с псориазом относятся сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, хронические нарушения функции почек, нарушения психики, увеит и воспалительные заболевания кишечника [7].

Для лечения псориаза начиная с 2008 г. в РФ зарегистрированы ингибиторы ФНО-α: инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. В декабре 2018 г. в РФ для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, которым показана системная терапия, зарегистрирован новый ингибитор ФНО-α — цертолизумаба пэгол, с 2014 г. зарегистрированный в РФ для лечения псориазического артрита.

Структура цертолизумаба пэгола

Цертолизумаба пэгол представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа с уникальной структурой. Молекула цертолизумаба пэгола состоит из антигенсвязывающего (Fab') фрагмента гуманизированного моноклонального антитела к ФНО-α, ковалентно связанного с высокомолекулярным полиэтиленгликолем (ПЭГ, ~40 кДа). Использование Fab'-фрагмента вместо полноразмерного антитела (как в случае других ГИБП), а также присоединение ПЭГ, представляющего

собой гидрофильный, инертный, нетоксичный полимер, обеспечивает быстрое проникновение и накопление цертолизумаба пэгола в воспаленных тканях [9, 10]. Молекула цертолизумаба пэгола является моновалентной, т.е. способной связываться только с одной молекулой ФНО-α, благодаря чему цертолизумаба пэгол не участвует в образовании крупных иммунных комплексов, тогда как другие ГИБП, представляющие собой бивалентные антитела (способные одновременно связать две молекулы ФНО-α), могут образовывать крупные иммунные комплексы, в которых одна молекула антитела может быть связана с двумя молекулами ФНО-α, каждая из которых, будучи тримером, может быть, в свою очередь, связана с тремя молекулами антител, образуя разветвленную сеть [10, 11]. Такие крупные комплексы быстрее выводятся из кровотока, что может снижать эффективную концентрацию препарата [12]. Важным с клинической точки зрения является тот факт, что цертолизумаба пэгол на сегодняшний день является единственным ГИБП, который не проходит через плаценту и не попадает в кровоток плода по Fc-зависимому механизму, что позволяет применять его при наличии клинической необходимости на протяжении всей беременности без негативного воздействия на развивающийся плод [13].

Результаты клинических исследований цертолизумаба пэгола для лечения вульгарного псориаза

Эффективность цертолизумаба пэгола в отношении вульгарного псориаза была доказана в ходе международных рандомизированных контролируемых исследований третьей фазы с участием более 1100 пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом (PASI ≥ 12 , BSA ≥ 10 , PGA ≥ 3): (табл. 1) [14, 15].

Цертолизумаба пэгол продемонстрировал статистически значимые отличия от плацебо и высокую эффективность в отношении псориазического поражения кожи на неделе 16 при применении как в дозе 400 мг 1 раз в 2 недели, так и в дозе 200 мг 1 раз в 2 недели (табл. 2) [14, 16]. Эффект был стойким и сохранялся в течение года терапии: PASI75 на неделе 48 сохранялся у 98 и 88 % пациентов, достигших PASI75 на неделе 16 и получавших дозу 400 мг 1 раз в 2 недели или 200 мг 1 раз в 2 недели соответственно [15].

Возможность использования двух режимов дозирования позволяет оптимизировать терапию и снизить лекарственную нагрузку при достижении эффекта. Так, по данным исследования SIMPACT, PASI75 на неделе 48 сохранялся у 80,0 % пациентов, которые до недели 16 получали цертолизумаба пэгол в дозе 400 мг / 2 нед. и достигли PASI75, а потом были переведены на дозу 200 мг / 2 нед. [15]. С учетом индивидуальных особенностей пациента и активности заболевания можно использовать один из следующих режимов:

- 400 мг цертолизумаба пэгола 1 раз в 2 недели с возможностью снижения дозы до 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели при достижении стабильного клинического ответа;

- после индукционной дозы 400 мг цертолизумаба пэгола в недели 0, 2 и 4 перехода на поддерживающую дозу 200 мг 1 раз в 2 недели с возможностью увеличения дозы до 400 мг / 2 нед. при недостаточном ответе.

При возникновении необходимости прерывания лечения терапия цертолизумаба пэголом может быть продолжена в той же дозе с сохранением эффективности [17]. Так, в исследовании II фазы пациенты полу-

Таблица 1. Исследования III фазы цертолизумаба пэгола для лечения вульгарного псориаза
Table 1. Phase III studies of *Certolizumab pegol* for the treatment of vulgar psoriasis

Название исследования	n	Группы исследования	Первичные конечные точки
CIMPASI 1 [14]	234	Плацебо 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели* 400 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели	PASI75 на неделе 16 PGA0/1 на неделе 16
CIMPASI 2 [14]	227	Плацебо 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели* 400 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели	PASI75 на неделе 16 PGA0/1 на неделе 16
CIMPACT [15]	559	Плацебо 200 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели* 400 мг ЦЗП 1 раз в 2 недели 50 мг этанерцепта 2 раза в неделю	PASI75 на неделе 12 по сравнению с плацебо PASI75 на неделе 12 по сравнению с этанерцептом

Примечание: * — после индукционной дозы 400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4.
Note: * — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4.

Таблица 2. Основные результаты исследований III фазы цертолизумаба пэгола для лечения вульгарного псориаза (количество пациентов, %)
Table 2. Results of the phase III studies of *Certolizumab pegol* for the treatment of vulgar psoriasis

	Неделя 16			Неделя 48	
	плацебо	200 мг* / 2 нед.	400 мг / 4 нед.	200 мг* / 2 нед.	400 мг / 4 нед.
PASI75 [14]	9,9	76,7	82,0	70,7	83,6
PGA0/1 [14]	2,7	56,8	65,3	61,0	68,9
PASI90 [14]	2,5	45,9	52,2	50,0	61,6
PASI ≤5 [16]	12,2	77,6	83,0	73,1	82,3
PASI ≤3 [16]	6,8	65,1	70,5	63,7	75,2
PASI ≤1 [16]	2,6	36,2	39,9	39,9	48,2
DLQI 0/1 [14]	7,0	46,8	48,0	41,4	50,9

Примечание: * — после индукционной дозы 400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4. Объединенные данные исследований CIMPASI 1 и CIMPASI 2. Статистическая обработка данных проведена методом подстановки MCMC (Markov chain Monte Carlo, алгоритм Монте-Карло с применением цепей Маркова) [14] и NRI (non-responder imputation, метод подстановки данных отсутствия ответа) [16]. PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index 75, 75 % улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза); PASI90 (Psoriasis Area and Severity Index 90, 90 % улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза); PGA0/1 (Physician Global Assessment 0/1, общая оценка врача (чистая / почти чистая кожа)); DLQI (Dermatology Life Quality Index, Дерматологический индекс качества жизни).

Note: * — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4. The combined data from CIMPASI 1 and CIMPASI 2. Statistical data processing was performed by the MCMC imputation method (Markov chain Monte Carlo) [14] and NRI (non-responder imputation) [16]. PASI75 (75 % improvement in Psoriasis Area and Severity Index); PASI90 (90 % improvement in Psoriasis Area and Severity Index); PGA0/1 (Physician Global Assessment 0/1 (clean / almost clean skin)); DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Таблица 3. PASI75 при возобновлении терапии после перерыва (количество пациентов, %)
Table 3. PASI75, resuming therapy after a break

	200 мг / 2 недели	400 мг / 2 недели
Неделя 12 после начала терапии цертолизумаба пэголом	74,6* (44/59)	82,8 (48/58)
Неделя 12 после возобновления терапии цертолизумаба пэголом после перерыва в лечении	67,7**	86,5

Примечание: * — после индукционной дозы 400 мг в недели 0, 2 и 4. ** — при возобновлении терапии пациенты получали цертолизумаба пэгол в первоначально назначенной дозе: 400 мг/2 недели или 200 мг / 2 недели после индукционной дозы (400 мг в недели 0, 2 и 4). Перерыв в лечении составлял до 24 недель.

Note: * — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4. ** — for re-treatment patients received *Certolizumab pegol* in the same dose as they received in the first treatment period: 400 mg / 2 weeks or 200 mg / 2 weeks after the induction dose (400 mg in weeks 0, 2, and 4). A break in treatment was up to 24 weeks.

чали цертолизумаба пэгол в течение 12 недель, после чего прекращали терапию и возобновляли прием той же дозы 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 (табл. 3).

У трети ($n = 154$) пациентов, получавших цертолизумаба пэгол в исследованиях CIMPASI 1 и 2, наблюдалась псориазическая ониходистрофия в исходный период. Модифицированный индекс тяжести псориази-

ческого поражения ногтей (mNAPSI) составлял в среднем $5,2 \pm 3,0$. Терапия цертолизумаба пэголом была эффективна в отношении поражения ногтей: к неделе 48 индекс mNAPSI снижался в среднем на 4,4 балла, и полное разрешение ониходистрофии (mNAPSI = 0) отмечалось у 66,2 % пациентов с mNAPSI > 0 в исходный период ($n = 133$; объединенный анализ двух режимов дозирования в исследованиях CIMPASI 1 и 2; анализ пациентов, продолжающих лечение на неделе 48 (OC, observed cases) [18].

В исследованиях цертолизумаба пэгола принимали участие как пациенты, ранее никогда не получавшие

генно-инженерные биологические препараты, так и пациенты, ранее получавшие другие ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) или ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб). Эффективность цертолизумаба пэгола была сопоставимой у пациентов с псориазом, никогда ранее не получавших другие ГИБП (*n* = 597), и у пациентов, получавших ранее ингибиторы ФНО-α (*n* = 116) или ингибиторы ИЛ-17 (*n* = 110) (табл. 4) [19].

Результаты клинических исследований цертолизумаба пэгола для лечения псориатического артрита

Эффективность цертолизумаба пэгола в отношении основных симптомов псориатического артрита оценивали в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы Rapid-PsA (*n* = 409) (табл. 5). Для лечения ПА после индукционной дозы (400 мг ЦЗП в недели 0, 2 и 4) рекомендованная поддерживающая доза составляет 200 мг 1 раз в 2 недели. После ответа на терапию возможно использование альтернативного режима дозирования — 400 мг 1 раз в 4 недели. Облегчение симптомов артрита (различия в сравнении с плацебо по ACR20) наблюдалось уже после первой недели терапии, а различия в сравнении с плацебо по ACR50 и ACR70 — на 4-й неделе терапии [20]. Эффект был стойким и сохранялся на протяжении 4 лет (табл. 5) [21].

Терапия цертолизумаба пэголом сопровождалась минимальным прогрессированием деструктивных изменений суставов [21]. Структурные изменения оценивали с помощью модифицированного общего индекса Шарпа (mTSS) по результатам рентгенологических исследований. Отсутствием прогрессирования суставной деструкции считали изменение mTSS по сравнению с исходным значением не более чем на 0,5 балла. Минимальное прогрессирование суставной деструкции отмечалось как через 2, так и через 4 года терапии, доля пациентов с отсутствием прогрессирования на неделе 216 оставалась высокой (табл. 6).

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании Rapid-PsA, в исходный период более чем у ~73 % отмечалась псориатическая ониходистрофия, у ~64 % — энтезит и у ~26 % — дактилит. Терапия цертолизумаба пэголом была эффективна в отношении указанных симптомов, обеспечивая их полное разрешение у более чем 70 % пациентов. Стойкий эффект сохранялся на протяжении всех 4 лет наблюдения (табл. 7).

Концепция лечения псориатического артрита до достижения цели подразумевает достижение ремиссии или низкой активности заболевания, а также предотвращение и минимизацию костно-деструктивных изменений. Среди пациентов, продолжающих терапию цертолизумаба пэголом в течение 4 лет, ремиссия (индекс DAPSA ≤ 4) наблюдалась у ~44 %, а низкая активность заболевания (DAPSA ≤ 14) — у ~76 %.

Таблица 4. Эффективность терапии вне зависимости от предшествующего приема других ГИБП. Количество пациентов (%), достигших PASI75, PGA0/1 и PASI90 на неделе 16
Table 4. Therapy efficacy, regardless of the previous intake of other genetically engineered biological drugs. Number of patients (%) reaching PASI75, PGA0/1 and PASI90 at week 16

		Пациенты, не принимавшие ранее другие ГИБП (<i>n</i> = 597)	Пациенты, принимавшие ранее другие ГИБП (<i>n</i> = 253)
PASI75	Плацебо	8,5	2,5
	200 мг / 2 недели	68,2	71,7
	400 мг / 2 недели	77,0	72,0
PGA0/1	Плацебо	4,3	0
	200 мг / 2 недели	49,8	53,8
	400 мг / 2 недели	60,9	57,9
PASI90	Плацебо	1,7	0
	200 мг / 2 недели	38,4	45,3
	400 мг / 2 недели	47,7	47,7

Примечание: объединенные данные двух режимов дозирования в исследованиях CIMPAISI 1, CIMPAISI 2 и CIMPACT. Статистическая обработка данных проведена методом подстановки данных отсутствия ответа (NRI).
Note: combined data from two dosing regimens in the CIMPAISI 1, CIMPAISI 2, and CIMPACT studies. Statistical data processing was performed by the non-responder imputation method (NRI).

Таблица 5. Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита (динамика ACR)
Table 5. Certolizumab pegol efficacy in the treatment of psoriatic arthritis (ACR dynamics)

	Неделя 12 [20] [†]			Неделя 24 [20] [†]			Неделя 48 [21]	Неделя 216 [21]
	Пбо	200 мг / 2 недели*	400 мг / 4 недели	Пбо	200 мг / 2 недели*	400 мг / 4 недели		
ACR20	24,3	58,0	51,9	23,5	63,8	56,3	77,0 [§] (66,3 [†])	80,5 [§] (54,6 [†])
ACR50	11,0	36,2	32,6	12,5	44,2	40,0	55,7 [§] (48,0 [†])	63,8 [§] (43,2 [†])
ACR70	2,9	24,6	12,6	4,4	28,3	23,7	38,7 [§] (33,3 [†])	51,4 [§] (34,8 [†])

Примечание: * — после индукционной дозы 400 мг в недели 0, 2 и 4. Статистическая обработка данных проведена [†] — методом подстановки данных отсутствия ответа (NRI) или представлен [§] — анализ пациентов, продолжающих терапию (OC). ACR20/50/70 (American College of Rheumatology 20/50/70, 20 % / 50 % / 70 % — улучшение показателя оценки воспаления суставов Американской коллегии ревматологов).
Note: * — after an induction dose of 400 mg of CZP at weeks 0, 2 and 4. Statistical processing of data was carried out [†] — by the non-responder imputation method (NRI) or presented [§] — analysis of observed cases (OC). ACR20/50/70 (American College of Rheumatology 20/50/70, 20 % / 50 % / 70 % improved joint inflammation scores by the American College of Rheumatology).

Таблица 6. Деструкция суставов у пациентов с псориатическим артритом, получающим терапию цертолизумаба пэгзола
Table 6. Joint destruction in patients with psoriatic arthritis receiving the *Certolizumab pegol* therapy

	Неделя 96	Неделя 216
$\Delta mTSS \leq 0,5$	84,1 % (n = 180)	78,0 (n = 145)
$\Delta mTSS \leq 0$	73,4 % (n = 157)	65,1 % (n = 121)

Примечание: представлены объединенные данные для доз ЦЗП 200 мг / 2 недели и 400 мг / 4 нед. $\Delta mTSS$ — изменение модифицированного общего индекса Шарпа (modified Total Sharp Score) по сравнению с исходным значением (16,03). Представлен анализ наблюдавшихся случаев (OC, observed cases).
Note: combined data for CZP doses of 200 mg / 2 weeks and 400 mg / 4 weeks. $\Delta mTSS$ is the change in the modified Total Sharp Score compared to the initial value (16.03). An analysis of observed cases is presented (OC, analysis of patients continuing therapy).

Таблица 7. Динамика активности псориатического артрита у пациентов, получающих цертолизумаба пэгзол
Table 7. Dynamics of psoriatic arthritis in patients receiving *Certolizumab pegol*

Показатель	Доля пациентов, %		
	неделя 24*	неделя 48*	неделя 216*
Полное разрешение энтезита (LEI = 0)	65,2 [§] (64,0 [†])	71,1 [§] (68,0 [†])	77,3 [§] (70,9 [†])
Полное разрешение дактилита (LDI = 0)	73,8 [§] (69,9 [†])	88,7 [§] (80,8 [†])	92,0 [§] (80,8 [†])
Полное разрешение псориатической ониходистрофии (mNAPSI = 0)	38,5 [§] (36,5 [†])	54,1 [§] (50,8 [†])	71,2 [§] (64,5 [†])
Ремиссия (DAPSA ≤ 4)	25,3 [§] (23,4 [†])	28,5 [§] (25,6 [†])	44,3 [§] (35,9 [†])
Низкая активность или ремиссия (DAPSA ≤ 4)	55,0 [§] (51,6 [†])	66,2 [§] (60,4 [†])	76,2 [§] (66,3 [†])

Примечание: * — представлены объединенные данные для доз ЦЗП 200 мг / 2 недели и 400 мг / 4 нед. Статистическая обработка данных проведена [†] — методом подстановки данных отсутствия ответа (NRI) или представлен [§] — анализ наблюдавшихся случаев (OC) или [†] — анализ данных последнего визита (LOCF). LDI (Leeds Dactylitis Index, Лидский индекс дактилита), LEI (Leeds Enthesitis Index, Лидский индекс энтезита); mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index, модифицированный индекс тяжести псориатического поражения ногтей); DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis, индекс активности псориатического артрита (количество болезненных суставов (0–68) + количество припухших суставов (0–68) + СРБ (мг/дл) + активность ПсА по оценке пациента (0–10) + боль по оценке пациента (0–10)). Низкая активность ПсА: 4 < DAPSA ≤ 14 ; ремиссия: DAPSA ≤ 4).
Note: Combined data for CZP doses of 200 mg / 2 weeks and 400 mg / 4 weeks. Statistical processing of data was performed by [†] — the non-responder imputation method (NRI) or by [§] — analysis of observed cases (OC) or [†] — analysis of data from the last visit (LOCF). LDI (Leeds Dactylitis Index, LEI (Leeds Enthesitis Index, Lida Index of Enthesitis); mNAPSI (Modified Nail Psoriasis Severity Index); DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis (the number of painful joints (0–68) + number of swollen joints (0–68) + CRP (mg/dl) + PsA activity according to the patient's assessment (0–10) + pain according to the patient (0–10)). Low PsA activity: 4 < DAPSA ≤ 14 ; remission: DAPSA ≤ 4).

Таблица 8. Профиль переносимости цертолизумаба пэгзола в исследованиях CIMPASI 1, CIMPASI 2 и CIMPACT [22]
Table 8. Safety overview of *Certolizumab pegol* in the CIMPASI 1, CIMPASI 2 and CIMPACT studies [22]

	n/N, частота НЯ [количество случаев на 100 пациенто-лет] (95 % ДИ)			
	все дозы ЦЗП	200 мг ЦЗП / 2 недели	400 мг ЦЗП / 2 недели	плацебо
Неделя 16	414/692 319,1 (289,1–351,4)	197/350 292,1 (252,8–335,9)	217/342 348,3 (303,5–397,9)	97/157 342,6 (277,8–417,9)
Неделя 48	709/962 219,6 (203,7–236,4)	321/460 221,2 (197,6–246,7)	444/627 228,6 (207,8–250,9)	—
Неделя 96	820/995 172,7 (161,1–184,9)	514/726 161,4 (147,8–176,0)	528/711 186,4 (170,9–203,0)	—

Безопасность и переносимость цертолизумаба пэгзола

Профили безопасности разных схем дозирования цертолизумаба пэгзола в исследованиях вульгарного псориаза были схожи между собой и сопоставимы с плацебо на неделе 16 (табл. 8) [6, 18, 22]. Цертолизумаба пэгзол обладает приемлемым профилем безопасности, соответствующим профилю безопасности препаратов этого класса (ингибиторов ФНО- α) [16].

Поскольку ГИБП обладают иммунодепрессивным действием, их применение может ассоциироваться с повышенной частотой инфекционных заболеваний. В исследованиях цертолизумаба пэгзола наиболее частыми нежелательными явлениями был назофарингит и инфекции верхних отделов дыхательных путей. В исследованиях бляшечного псориаза (CIMPASI 1, CIMPASI 2 и CIMPACT) принимали участие более 1100 пациентов, и за 96 недель наблюдения (1470 пациенто-лет) был

зарегистрирован только 1 случай реактивации латентного туберкулеза (0,1 %, IR = 0,1, 95 % ДИ: 0,0–0,4). В исследовании псориатического артрита (Rapid-PsA) за 4 года наблюдений 409 пациентов (1320 пациенто-лет) не было зарегистрировано ни одного случая развития туберкулеза.

Применения цертолизумаба пэгзола во время беременности и лактации

Актуальной проблемой является терапия пациенток со среднетяжелым и тяжелым псориазом в период планирования беременности, на протяжении гестации и лактации. На фоне беременности у 21 % пациенток активность псориаза стабилизируется, у 55 % наблюдается улучшение состояния, а у каждой четвертой пациентки происходит обострение симптомов псориаза. После родов обострение псориаза происходит

более чем у 50 % пациенток [23]. Планирование беременности рекомендуется после достижения ремиссии основного заболевания и проведения соответствующей коррекции лекарственной терапии. Однако часто (в ~50 % случаев) беременность возникает незапланированно [24]. Высокая активность псориаза может быть ассоциирована с повышенной частотой неблагоприятных исходов беременности (преждевременными родами, низким весом плода и др.), поэтому важно контролировать активность заболевания на протяжении гестации [25]. ГИБП представляют собой антитела (или рекомбинантные молекулы, включающие фрагменты антител), относящиеся к иммуноглобулинам класса G. Во II–III триместрах беременности в синцитиотрофобластах плаценты начинает экспрессироваться рецептор к Fc-фрагменту, который связывается с иммуноглобулинами G и обеспечивает их перенос из крови матери в кровотоки плода [26–28]. Таким образом все ГИБП, содержащие Fc-фрагмент, попадают в организм плода, где их концентрация может превышать концентрацию в крови матери в 2–4 раза [29]. Цертолизумаба пэгол благодаря отсутствию Fc-фрагмента не транспортируется через плаценту по Fc-зависимому механизму и, по данным фармакокинетического исследования CRIB (16 пациенток), не проникает в кровотоки плода или проникает на очень низком уровне (обнаружен в минимальном количестве у одного младенца) [13]. Анализ данных об исходах беременности ($n = 538$), протекающей на фоне терапии цертолизумаба пэголом, показывает отсутствие повышенных рисков врожденных пороков развития [30]. При наличии клинической необходимости терапия цертолизумаба пэголом может быть продолжена на протяжении всего периода гестации. В исследовании CRADLE продемонстрировано, что концентрация цертолизумаба пэгола в грудном молоке является очень низкой и находится в безопасном диапазоне [31]. Таким образом,

цертолизумаба пэгол является единственным ГИБП, который может обеспечить эффективный контроль заболевания пациентки не только до беременности, но также при наличии клинической необходимости на всем протяжении беременности и в период грудного вскармливания. Назначение цертолизумаба пэгола пациенткам репродуктивного возраста (18–45 лет) до наступления беременности оставляет возможность контролировать активность псориаза и псориатического артрита на протяжении всей беременности в случае ее незапланированного возникновения без необходимости смены лекарственной терапии.

Заключение

Поскольку ФНО- α является ключевым цитокином, лежащим в основании воспалительных сигнальных каскадов аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, его ингибирование позволяет снизить активность псориаза кожи и ониходистрофии, периферического артрита, спондилита, увеита, дактилита и энтезита. Цертолизумаба пэгол эффективен при всех указанных состояниях, а особая структура обеспечивает ему дополнительные преимущества.

Цертолизумаба пэгол рекомендован пациентам со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, которым показана системная терапия, в том числе пациентам с псориатическим артритом с учетом стойкого торможения деструкции суставов; пациентам, ранее не получавшим генно-инженерные биологические препараты или получавшим другие ингибиторы ФНО- α или ингибиторы интерлейкина 17; пациенткам репродуктивного возраста до наступления беременности для снижения активности заболевания и обеспечения контроля активности заболевания на протяжении всей беременности и в период грудного вскармливания при наличии клинической необходимости. ■

Литература/References

- Greb J. et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082. DOI: 10.1038/nrdp.2016.82
- Rendon A., Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1475.
- Mease P. J., Armstrong A. W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423–441.
- Gladman D. D., Antoni C., Mease P., Clegg D. O., Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 (Suppl 2):ii14–ii17. DOI: 10.1136/ard.2004.032482
- Leung Y. Y., Tam L. S., Kun E. W., Li E. K. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med*. 2007;53:63–71.
- Tsuruta N. et al. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Dermatol*. 2019;46(3):193–198.
- Ritchlin et al. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957–970.
- Scher et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15:153–166.
- Carron P. et al. Scintigraphic Detection of TNF α with a Radiolabeled Anti-TNF α in Patients with Active Peripheral Spondyloarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(10):1113.
- Nesbitt et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): In vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. *Infl Bowel Dis*. 2007;13(11):1323–1332.
- Cassinotti A., Ardzzone S., Porro G. B. Certolizumab pegol: an evidence-based review of its place in the treatment of Crohn's disease. *Core Evid*. 2008;2(3):209–229.
- Tracey et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117(2):244–279.
- Mariette X., Förger F., Abraham B. et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228–233. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
- Gottlieb AB et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):302–314.
- Lebwohl et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIM-PACT). *J Am Acad Derm*. 2018;79(2):266–276.e5.
- Gottlieb A. B. et al. Durable reduction in absolute PASI with certolizumab pegol in patients with chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerologica*. 2018;98(S219):P053.
- 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.
- Gottlieb AB et al. Nail outcome improvements with certolizumab pegol in moderate to severe plaque psoriasis: results from phase 3 trials. *J EADV*. 2019;33(S3):P116. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15514#>

19. Blauvelt et al. Certolizumab Pegol Is Effective for Chronic Plaque Psoriasis Regardless of Previous Exposure to Systemic Therapy: A Pooled Subanalysis of Ongoing, Phase 3 Studies (CIMPASI-1, CIMPASI-2, CIMPACT). AAD2018 Poster 7774. <https://www.aad.org/eposters/view/Abstract.aspx?id=7774>

20. Mease P. J. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48–55.

21. van der Heijde D. et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4:e000582. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000582

22. Blauvelt A. et al. Safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis: pooled 96-week data from three phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled studies (CIMPASI-1, CIMPASI-2 and CIMPACT). *J EADV* 2019;33(Suppl 3):20–44. P032.

23. Murase J. E., Chan K. K., Garite T. J., Cooper D. M., Weinstein G. D. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601–606.

24. Gottlieb A. B., Ryan C., Murase J. E. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(3):141–150.

25. Bröms G., Haerskjold A., Granath F., Kieler H., Pedersen L., Berglind I. A. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(8):728–734.

26. Hazes J. M., Coulie P. G., Geenen V. et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):1955–1968. DOI: 10.1093/rheumatology/ker302

27. Malek A. et al. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Repr Imm.* 1996;36:248–255.

28. Roopenian D. S., Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Imm.* 2007;7:715–725.

29. Mahadevan U et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):286–292.

30. Clowse M. E. B. et al. Characteristics and outcomes of prospectively reported pregnancies exposed to certolizumab pegol from a safety database. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl):A149.

31. Clowse M. E. B., Förger F., Hwang C. et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890–1896.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, исполняющий обязанности директора Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Андрей Леонидович Бакулев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматологии и косметологии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

Михаил Иванович Глузмин — к.м.н., доцент кафедры Кубанского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Краснодарского края

Муза Михайловна Кохан — д.м.н., профессор, заведующий научным клиническим отделом дерматологии Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии

Лариса Сергеевна Круглова — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации

Наталья Сергеевна Руднева — к.м.н., главный врач Тульского областного клинического кожно-венерологического диспансера; главный внештатный специалист, дерматовенеролог, косметолог Министерства здравоохранения Тульской области

Ольга Юрьевна Олисова* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Евгений Владиславович Соколовский — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Марианна Михайловна Хобейш — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Acting Director, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey L. Bakulev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation

Mikhail I. Gluzmin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Physician, Dermatovenereologic Dispensary, Ministry of Health of the Krasnodar Krai

Muza M. Kokhan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Clinical Dermatology Department, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopatology

Larisa S. Kruglova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation

Natalia S. Rudneva — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Tula Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary; Chief Specialist, Dermatovenereologist, Cosmetologist, Ministry of Health of the Tula Region

Olga Yu. Olishova* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Evgeny V. Sokolovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Marianna M. Khobeish — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation