

# Первый клинический опыт применения препарата устекинумаб (Стелара) в терапии больных псориазом в России

Л.Ф. Знаменская, С.И. Свищенко

First clinical experience of the use of ustekinumab (Stelara) for treatment of psoriatic patients in Russia

L.F. ZNAMENSKAYA, S.I. SVISHCHENKO

об авторах:

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., заведующий отделом дерматологии, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

С.И. Свищенко — врач-дерматовенеролог отделения клинической дерматологии, ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Изучена эффективность и безопасность лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза препаратом устекинумаб (блокатором субъединицы p40 интерлейкинов-12 и -23) с учетом значений индекса PASI. Установлена высокая клиническая эффективность устекинумаба в терапии больных псориазом.

Ключевые слова: **моноклональные антитела, псориаз, устекинумаб (Стелара), биологические препараты.**

The authors examined the efficacy and safety of treatment of patients suffering from moderate to severe forms of psoriasis with ustekinumab (blocker of p40 subunit of interleukin-12 and interleukin-23) taking into account the PASI index. They revealed high clinical efficacy of ustekinumab for treatment of psoriatic patients.

Key words: **monoclonal antibodies, psoriasis, ustekinumab (Stelara), biological drugs.**

■ Псориаз — хронический рецидивирующий генетически детерминированный дерматоз мультифакториальной природы. По данным различных исследований, в среднем псориазом страдает 2—4% населения [1, 2].

Традиционное лечение больных псориазом включает как наружные препараты, так и средства системной терапии. При легких формах заболевания используют преимущественно наружные средства, включающие топические глюкокортикостероидные препараты, средства, содержащие синтетические аналоги витамина D<sub>3</sub>, активированный цинка пиритион, а также мази, в состав которых входят салициловая кислота, нафталан, деготь, ихтиол и другие активные вещества. При среднетяжелых и тяжелых формах псориаза наиболее распространенными методами лечения являются фототерапия (УФВ и ПУВА-терапия) и системные препараты: ретиноиды, цитостатики, иммуносупрессивные средства. Однако несмотря на большой выбор препаратов и методов лечения больных псориазом, у некоторых пациентов, преимущественно со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, не всегда отмечается выраженный клинический эффект от проводимой терапии или имеются противопоказания к их назначению. Помимо

этого применение препаратов системного назначения в ряде случаев может сопровождаться серьезными побочными эффектами [13].

Таким образом, проблема эффективной и рациональной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии.

В последние годы значительный прогресс в изучении иммунопатогенеза псориаза привел к созданию принципиально новых терапевтических средств, так называемых биологических препаратов (biologicals).

Биологические препараты представляют собой продукты генно-инженерных технологий, отличающиеся от других средств терапии целенаправленным воздействием на конкретные структуры, участвующие в иммунопатогенезе псориаза.

Биологические методы лечения псориаза, основанные на взаимодействии препаратов с ключевыми механизмами развития болезни, представляют собой новый вид патогенетической терапии, позволяющий существенно улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов [4—6].

Эти препараты широко используются за рубежом, а в последние годы стали активно применяться и в России.

В настоящее время в России для лечения псориаза зарегистрированы 4 биологических препарата: адалимумаб (Хумира), инфликсимаб (Ремикейд), устекинумаб (Стелара) и этанерцепт (Энбрел). Адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт являются ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и рекомендованы для лечения больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного псориатического артрита.

Устекинумаб является ингибитором интерлейкинов (ИЛ)-12, -23 и рекомендован для лечения среднетяжелых и тяжелых форм бляшечного псориаза.

Устекинумаб представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, которые связываются с общей для ИЛ-12 и ИЛ-23 субъединицей p40 и тем самым блокируют взаимодействие ИЛ с их рецепторами на иммунокомпетентных клетках. Благодаря этому эффекту не формируются опосредованные ИЛ-12 и ИЛ-23 сигналы и связанные с ними созревание и экспансия клеток Th1 и Th17 [3, 7].

ИЛ-12 и ИЛ-23 являются провоспалительными цитокинами, которые секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками. Устекинумаб ингибирует активность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, блокируя их связывание с белковыми рецепторами ИЛ-12R $\beta$ 1, экспрессированными на поверхности иммунных клеток. Это предотвращает опосредованную ИЛ-12 и ИЛ-23 активацию и дифференциацию CD4+ Т-клеток в популяции Th1 и Th17 клеток соответственно, в результате чего нарушается работа сигнального и цитокинового каскадов, задействованных в патогенезе псориаза.

В отличие от других биологических препаратов устекинумаб представляет собой полностью моноклональные человеческие антитела, продуцируемые рекомбинантной клеточной линией, проходящей многоступенчатую очистку, включая инактивацию и удаление вирусных частиц. Препарат блокирует ИЛ-12 и ИЛ-23 и отличается рядом преимуществ: низким уровнем иммуногенности, оптимальным профилем безопасности, сравнимым с плацебо, низкой частотой возникновения нежелательных явлений по сравнению с другими биологическими препаратами, используемыми для лечения псориаза [3, 14].

Устекинумаб выпускается в виде инъекционного раствора в готовом для применения шприце с дозировкой 45 мг/0,5 мл или 90 мг/1,0 мл и вводится путем подкожной инъекции. Устекинумаб разрешен для лечения среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза у пациентов старше 18 лет. Рекомендованная начальная доза составляет 45 мг, далее по 45 мг через 4 нед. от начала терапии, после чего инъекции проводятся каждые 12 нед. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать

в дозе 90 мг [3]. В течение года пациенты получают 5—6 инъекций препарата, в последующие годы лечения — 4 инъекции в год.

Эффективность, безопасность и переносимость препарата Стелара при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза изучалась в двух мультицентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях III фазы PHOENIX 1 и PHOENIX 2.

Результаты этих исследований показали выраженную и длительную эффективность устекинумаба у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза [8—12].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности биологического препарата устекинумаб (Стелара) в терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

Под наблюдением находились 7 больных псориазом (6 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 33 до 76 лет (медиана 52 года), с массой тела не более 100 кг (от 69,5 до 93 кг). Давность заболевания составляла от 2 до 30 лет.

Критериями включения пациентов в исследование служили: псориаз среднетяжелого и тяжелого течения, индекс PASI  $\geq$  10, площадь поражения кожного покрова (BSA)  $\geq$  10%, неэффективность ранее проводимой системной терапии или противопоказания для ее проведения.

До включения пациентов в исследование тщательно изучали анамнез заболевания, данные о полученном ранее лечении и эффективности проводимой терапии, сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Наиболее часто в исследуемой группе пациентов отмечались следующие сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь ( $n = 4$ ), болезни желудочно-кишечного тракта ( $n = 4$ ), болезни эндокринной системы ( $n = 2$ ).

У всех пациентов в анамнезе имелись указания на неоднократное применение различных видов системной терапии, многократные курсы ПУВА-терапии, 3 больных получали биологическую терапию (инфликсимаб от 3 до 5 инфузий), 5 пациентов ранее принимали метотрексат, 1 больной получал неогтигазон и 1 — циклоспорин.

До начала лечения проводилось лабораторное исследование, включающее: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, иммуноферментный анализ на сифилис, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию. Обязательным условием включения больных в исследование было проведение реакции Манту, рентгенографии легких в двух проекциях с последующей консультацией фтизиатра и выдачей им заключения об отсутствии данных, свидетельствующих о туберкулезе.

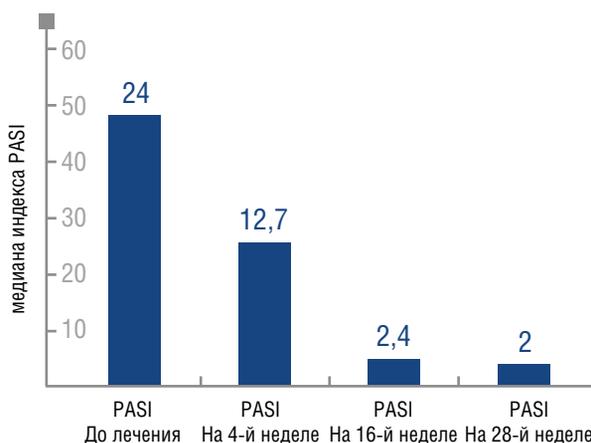
Все наблюдавшиеся пациенты получали препарат устекинумаб в дозе 45 мг на 0, 4, 16 и 28-й неделях,

2 больных дополнительно получили пятую инъекцию препарата на 40-й неделе. Препарат вводился подкожно в область живота, верхней части бедра или плеча в места, свободные от псориатических высыпаний.

Для оценки динамики кожного процесса у больных до и после лечения использовали индекс распространенности и тяжести псориатического процесса (индекс PASI) с учетом площади пораженной кожи, выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения.

До начала лечения значение индекса PASI составляло от 11 до 35,4 (медиана 24). Через 4 нед. (перед второй инъекцией препарата) наблюдалось значительное снижение индекса PASI: показатели варьировали от 3,6 до 21 (медиана 12,7). На 16-й неделе лечения (перед третьей инъекцией препарата) отмечалось дальнейшее улучшение со стороны кожного процесса: значения индекса PASI варьировали от 0 до 7,1 (медиана 2,4). На заключительной, 28-й неделе лечения у 4 из 7 пациентов отмечалось появление единичных новых умеренно инфильтрированных высыпаний, что выразилось в изменении показателей индекса PASI, который составлял от 1,2 до 5,3 (медиана 2) (рис. 1).

Переносимость препарата на протяжении всего курса лечения была хорошей у всех пациентов. У одного больного после первой инъекции отмечалось незначительное повышение артериального давления, что сопровождалось интенсивной головной болью в течение 1 нед., однако дополнительной терапии по этому поводу не потребовалось. При проведении последующих инъекций подобные явления не возобновлялись.



**Рис. 1. Динамика индекса PASI у больных псориазом в процессе терапии устекинумабом**

Во время исследования у одной пациентки были отмечены небольшие очаги стрептодермии (до 5 см в диаметре) под молочными железами и в пахово-бедренных складках, которые после применения анилиновых красителей регрессировали. У остальных пациентов нежелательных явлений во время применения препарата не наблюдалось.

Таким образом, на фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в течении кожного патологического процесса при отсутствии побочных эффектов у большинства больных, что свидетельствует о высокой клинической эффективности и безопасности устекинумаба (рис. 2—5). ■



*a*



*б*

**Рис. 2. Высыпания на коже туловища до лечения (а) и на 16-й неделе терапии (б)**



Рис. 3. Псориазные высыпания на коже живота до лечения (а) и на 4-й неделе терапии (б)



Рис. 4. Динамика кожного процесса на фоне терапии устекинумабом



Рис. 5. Высыпания на коже кистей до лечения (а) и на 28-й неделе терапии (б)

## Литература

1. Phung O.J., White C.M., Craig I., Coleman Ustekinumab: A human monoclonal antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Formulary* 2009 (Mar 1).
2. Christophers E. Psoriasis — Epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314—320.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара. Рег. номер, ЛСР-006465/09.
4. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008 (May); 58 (5): 851—864.
5. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373 (9664): 633—640.
6. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C., et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356 (6): 580—592.
7. O'Neill J.L., Kalb R.E. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics* 2009; 3: 159—168.
8. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., 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.
9. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; May 17; 371(9625):1675—84.
10. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al. PHOENIX 1 study investigators. 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; May 17; 371 (9625): 1665—74.
11. Gordon K. et al. Sustained Efficacy of Ustekinumab for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis in Initial Responders Continuing with Maintenance Therapy Through Year 3. Poster presented at the Psoriasis 2010 congress, Paris, France, 1—4th of July 2010.
12. Gordon K. et al. The ustekinumab safety experience in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from pooled analyses of Phase 2 and Phase 3 clinical trial data. Poster Presented at the 18th European Association of Dermatology
13. Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. и др. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой степенью псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии* 2011; 3: 63—69.
14. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007 Jan; 56 (1): 31.