



Обоснованный выбор таргетной терапии при псориатическом артрите. Мнение экспертов

Актуальность проблемы псориатического артрита (ПсА) обусловлена развитием функциональных нарушений и снижением качества жизни пациентов.

Широкий спектр разработанных на сегодняшний день генно-инженерных биологических препаратов позволяет реализовать персонализированный подход к лечению больных ПсА.

Возможностям моноклонального антитела к интерлейкину 23 гуселькумаба при ПсА был посвящен симпозиум компании «Янсен», состоявшийся 17 марта 2022 г. в рамках XXI Всероссийской школы ревматологов им. академика В.А. Насоновой с международным участием «Ревматические заболевания и пандемия COVID-19».

Генно-инженерные биологические препараты как современный стандарт лечения пациентов с псориатическим артритом

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, ассоциирующееся с псориазом и спондилоартритом. Как отметил Евгений Львович НАСОНОВ, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, президент общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», для ПсА характерны клинические и иммуногенетические «перекресты» с другими иммуновоспалительными заболеваниями. Как следствие, коморбидность при ПсА выше, чем при псориазе. Поскольку псориаз предшествует развитию псориатического артрита, дерматологи имеют возможность проводить профилактику его развития, раннюю диагностику и лечение.

ПсА рассматривается как эволюция псориатической болезни¹, при которой происходит активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 12, 17 и 23, хемокины D.R. Jadon и соавт., изучив биоптаты синовиальной ткани у больных ПсА, выявили выраженную гетерогенность, которую может определять преобладание тех или иных патогенетических механизмов при разных формах ПсА на разных стадиях его прогрессирования². Патология энтезисов также играет фундаментальную роль в инициации и последующем развитии симптомокомплекса, характерного для данной патологии. В дальнейшем поражение суставов и мышечно-скелетные заболевания классифицируют на энтезиальный субтип, синовиальный субтип и др.

Для лечения псориаза и псориатического артрита используют подавляющие эффекты или блокирующие сигнализацию провоспалительных цитокинов препараты, такие как глюкокортикоиды (ГК), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), ингибиторы сигнальных молекул (янус-киназы и др.). В спектре механизмов патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, к каковым относятся псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, особого внимания заслуживает активация Th17-иммунного ответа, связанная с дисбалансом синтеза цитокинов, формирующих ось «ИЛ-23/ИЛ-17». Следует отметить, что ИЛ-23 играет ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Th17, определяющих Th17-иммунный ответ³. Важный вклад в развитие аутоиммунной патологии также вносит ось «ИЛ-23/ИЛ-17». ИЛ-23 характеризуется как плейотропный цитокин, мишенями которого являются Th17, естественные киллеры, эозинофилы,

¹ FitzGerald O., Ogdie A., Chandran V., et al. Psoriatic arthritis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2021; 7 (1): 59.

² Jadon D.R., Stober C., Pennington S.R., FitzGerald O. Applying precision medicine to unmet clinical needs in psoriatic disease. Nat. Rev. Rheumatol. 2020; 16 (11): 609–627.

³ Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Родолфи С., Селми К.Ф. Перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 23 гуселькумаба при псориатическом артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (1): 80–90.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

эпителиальные клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки⁴. ИЛ-23 стимулирует синтез ИЛ-17, усиливает пролиферацию Т-клеток и Т-клеток памяти, активирует естественные киллеры, выработку нейтрофилов, кератоцитов, остеокластов, регулирует синтез антител. В настоящее время блокада ИЛ-23 рассматривается как эффективный подход к лечению псориаза и псориатического артрита.

Далее академик Е.Л. Насонов перечислил особенности блокаторов ИЛ-23 при псориазе и псориатическом артрите:

- высокая эффективность по PASI 90/100 (Psoriasis Area and Severity Index), в том числе у тяжелых пациентов, резистентных к медикаментозной терапии;
- стабилизация и нарастание эффектов при длительном лечении (высшестьоящий эффект ИЛ-23

по отношению к нижестоящему синтезу ИЛ-17);

- сохранение эффекта после прекращения терапии;
- оптимальное соотношение «риск/польза»;
- отсутствие влияния на ИЛ-23-независимые механизмы синтеза ИЛ-17.

В настоящее время известны ИЛ-23-зависимые и независимые механизмы синтеза ИЛ-17⁵. Так, синтез ИЛ-17 в коже связан с локальной продукцией ИЛ-23, в то же время синтез ИЛ-17 в энтезисах (аксиальных и периферических) частично не зависит от ИЛ-23 и может быть обусловлен локальным взаимодействием мезенхимальных клеток с Th17. Поэтому ингибиторы ИЛ-23 могут демонстрировать выраженный эффект при псориазе, псориатическом артрите, воспалительных заболеваниях кишечника и менее выраженный – при анкилозирующем спондилите. Бло-

каторы ИЛ-17 неэффективны при воспалительных заболеваниях кишечника и даже способны вызывать их обострение. Это обуславливает необходимость персонализированного подхода к выбору терапии иммуновоспалительных заболеваний.

Существует довольно широкий спектр ГИБП, способных блокировать цитокины оси «ИЛ-23/ИЛ-17» при псориазе и псориатическом артрите. К ингибиторам ИЛ-23 относятся моноклональные антитела к p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 устекинумаб и бриакинумаб и моноклональные антитела к p19 ИЛ-23 гуселькумаб, рисанкизумаб, тилдракизумаб.

Завершая выступление, академик Е.Л. Насонов отметил, что на данный момент времени активно обсуждаются результаты новых исследований, в том числе эффективности ингибиторов ИЛ-23 при псориатическом спондилите.

Возможности и преимущества генно-инженерных биологических препаратов при раннем назначении при псориатическом артрите

В начале своего выступления Александр Михайлович ЛИЛА, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, привел данные о распространенности иммуновоспалительных заболеваний в Российской Федерации⁶. Согласно официальной статистике, количество взрослых больных ПсА составляет 20 тыс., согласно расчетным данным по рутинной практике – 407 тыс.

Псориатический артрит считается одним из самых резистентных к лечению артритов. Для него характерно раннее возникновение суставных эрозий. Так, при наличии симптомов ПсА одна или более эрозий наблюдаются у 25–27% пациентов, через два года, несмотря на клиническое улучшение, – у 47%, через десять лет более пяти суставных деформаций – у 58%⁷⁻⁹. Поэтому диагностика заболевания на раннем этапе является важным условием эффективного лечения и предупреждения инвалидизации больных.

Основные цели фармакотерапии включают достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений ПсА, замедление или предупреждение его рентгенологического прогрессирования, снижение риска развития коморбидных состояний, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов¹⁰.

Выбор терапии зависит от доминанты и активности клинических проявлений ПсА, наличия факторов неблагоприятного прогноза, особенно структурных поврежденных суставов и сопутствующих заболеваний.

Внедрение в клиническую практику ГИБП изменило парадигму терапии ПсА. В настоящее время ГИБП

⁴ Pastot-Fernandez G., Mariblanca I.R., Navarro M.N. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. Cell. 2020; 9 (9): 2044.

⁵ McGonagle D.G., McInnes I.B., Kirkham B.W., et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78 (9): 1167–1178.

⁶ Галушко Г.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.

⁷ Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford). 2003; 42 (12): 1460–1468.

⁸ Coates L.C., Moverley A.R., McParland L., et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386 (10012): 2489–2498.

⁹ Gladman D.D. Natural history of psoriatic arthritis. Baillieres Clin. Rheumatol. 1994; 8 (2): 379–394.

¹⁰ Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Г.Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 22–35.



рекомендуется назначать при умеренной или высокой активности ПсА, сохраняющейся на фоне терапии метотрексатом либо другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП) на протяжении трех месяцев и более, или при непереносимости этих препаратов, наличии эрозий суставов, значительных ухудшениях функциональных индексов качества жизни, а также при BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) более 4 баллов и/или наличии функциональных нарушений при применении двух БПВП в течение четырех недель¹¹. На сегодняшний день для лечения псориатического артрита в Российской Федерации применяются ингибиторы ФНО- α , моноклональные антитела к ИЛ-12/23, ИЛ-23 и ИЛ-17, ингибиторы янус-киназ. Как уже отмечалось, роль ИЛ-23 в патогенезе ПсА чрезвычайно важна. Данный цитокин запускает дифференцировку Th17 с последующей активацией сигнальных путей, стимулирует продукцию амплификаторов, эфферентных клеток, провоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому воспалению, повреждению хрящевой и костной ткани¹². Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, селективно взаимодействующее с p19-субъединицей ИЛ-23. За счет блокады ИЛ-23 гуселькумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, снижает исходно повышенные уровни ИЛ-17А, ИЛ-17В и ИЛ-22 у пациентов с активным ПсА¹³.

Оценке эффективности гуселькумаба при ПсА были посвящены исследования фазы III DISCOVER 1 и 2^{14,15}. В исследовании DISCOVER-1 из 381 включенного пациента с активным ПсА около 30% получали лечение одним или двумя ингибиторами ФНО- α . В исследование DISCOVER-2 были включены 739 пациентов с активным ПсА, не получавших ранее ГИБП. В обоих исследованиях проведена рандомизация на следующие группы: гуселькумаб в дозе 100 мг каждые четыре недели, гуселькумаб в дозе 100 мг каждые восемь недель и плацебо. Согласно полученным результатам, через 24 недели эффективность гуселькумаба, независимо от схемы применения, была выше, чем эффективность плацебо, по ACR 20/ACR 50 (American College of Rheumatology). Во всех группах гуселькумаба отмечалась статистически значимая положительная динамика в отношении кожных проявлений^{14,15}. Особый интерес представляют результаты исследования фазы IIIb COSMOS, в котором оценивались эффективность и безопасность гуселькумаба у пациентов с ПсА, резистентным к ингибиторам ФНО- α ¹⁶. В исследовании COSMOS приняли участие 285 пациентов с активным ПсА, прекративших лечение ФНО- α из-за неэффективности или плохой переносимости. Участники исследования были рандомизированы в соотношении 2:1 на группу терапии гуселькумабом в дозе 100 мг (нулевая и четвертая недели, затем каждые восемь недель) и группу плацебо. Через 24 недели группа плацебо была переведена на гуселькумаб (каждые четыре недели).

Длительность исследования составила 44 недели.

Первичная конечная точка – ответ по ACR 20. Вторичные конечные точки – изменение HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и SF-36 PCS (Short Form – 36 Physical Component Summary), ответ по ACR 50, ответ по PASI 100 (у пациентов с исходным обширным поражением кожи).

Через 24 недели гуселькумаб статистически значимо превосходил плацебо в отношении достижения первичных и вторичных конечных точек. Так, через 24 недели в группе гуселькумаба улучшения по ACR 20 достигли 48% пациентов против 20% в группе плацебо.

В группе плацебо перевод на гуселькумаб ассоциировался с возрастанием эффективности терапии. Через 48 недель ACR 20 достигли 58% пациентов из группы гуселькумаба и 55% пациентов из группы плацебо, переведенных затем на гуселькумаб. Аналогичные результаты наблюдались в отношении достижения ответа по ACR 50.

В исследовании 67% пациентов имели энтезиты, 37% – дактилиты. Через 24 недели терапии разрешение энтезитов отмечено у 40% в группе гуселькумаба и 19% в группе плацебо, разрешение дактилитов – у 45 и 25% соответственно. Через 48 недель разрешение энтезитов имело место у 57% пациентов в группе изначально получавших гуселькумаб и 40% переведенных с плацебо на гуселькумаб, разрешение дактилитов – у 67 и 85% соответственно.

Гуселькумаб продемонстрировал сопоставимый с плацебо профиль безопасности. Серьезные инфекции

¹¹ Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12 (3): 4–18.

¹² Bagel J., Shwartzman S. Enthesitis and dactylitis in psoriatic disease: a guide for dermatologists. Am. J. Clin. Dermatol. 2018; 19 (6): 839–852.

¹³ Инструкция по применению препарата Трёмфея от 05.08.2019. ЛП-005886.

¹⁴ Deodhar A., Helliwell P.S., Boehncke W.H., et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10230): 1115–1125.

¹⁵ Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A.B., et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020; 395 (10230): 1126–1136.

¹⁶ Coates L.C., Gossec L., Theander E., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). Ann. Rheum. Dis. 2022; 81 (3): 359–369.



развились только у двух пациентов. Два пациента из группы плацебо и три пациента из группы гуселькумаба сообщили о появлении психических расстройств, которые были отнесены к серьезным нежелательным явлениям. На протяжении 56-недельной терапии не было зафиксировано случаев оппортунистических инфекций, активного туберкулеза,

реакций, сходных с анафилактической/сывороточной болезнью, случаев развития воспалительных заболеваний кишечника или смерти. За год терапии гуселькумабом частота нежелательных явлений не увеличилась. Таким образом, в исследовании COSMOS у больных активным ПсА с недостаточной эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α проде-

монстрированы устойчивый эффект, а также благоприятный профиль безопасности гуселькумаба.

В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что результаты исследований и данные реальной клинической практики свидетельствуют о расширении терапевтических возможностей при применении данного препарата у пациентов с ПсА.

Оценка эффективности терапии и факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с псориатическим артритом

По словам Алены Игоревны ЗАГРЕБНЕВОЙ, к.м.н., заведующей отделением ревматологии городской клинической больницы № 52, доцента кафедры общей терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, актуальной проблемой остается поздняя диагностика ПсА. Как показывает собственный клинический опыт, между дебютом клинических проявлений и постановкой диагноза зачастую проходит не менее десяти лет, что затрудняет достижение минимальной активности и ремиссии заболевания. Задержка с диагностикой ПсА более чем на шесть месяцев приводит к прогрессированию заболевания с появлением эрозии суставов, мутилирующего артрита, деформации суставов и нарушения их функций, сакроилиита¹⁷.

Согласно рекомендациям экспертов Европейской антиревматической лиги 2019 г., основной целью лечения ПсА является максимальное улучшение качества жизни пациентов, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функционирования¹⁸.

Важно учитывать проявления заболевания не только со стороны скелетно-мышечной системы, но и со стороны кожи, органов зрения, желудочно-кишечного тракта, обращать внимание на наличие сопутствующих заболеваний (метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии, депрессии). В городской клинической больнице № 52 стандартный осмотр ревматологом пациента с ПсА или спондилоартритом предусматривает уточнение наличия воспалительной боли в спине (шейный, грудной, поясничный отделы) и определение BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), оценку суставного синдрома, поражения кожи по PASI, наличия/отсутствия энтезитов по MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), кокситов, дактилитов, поражения ногтей, органов зрения, воспалительных заболеваний кишечника. Наряду с лабораторной активностью определяется эффективность ранее проводившейся и применяемой на современном этапе терапии. «Без такого полноценного осмотра нельзя правильно оценить динамику состояния больного и принять решение о дальней-

шей тактике его ведения», – пояснила А.И. Загребнева.

Для оценки суставного синдрома у пациентов с ПсА специалисты клиники используют DAS 28 (Disease Activity Score) и BASMI, тяжести и активности псориатического процесса – PASI, энтезитов – MASES, общей оценки активности заболевания – BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Важное значение имеет оценка качества жизни с помощью HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), FACIT (Functional Assessment Chronic Illness Therapy), SF-36 и др.

Согласно данным регистра CORRONA, у 65% пациентов имеет место сочетание нескольких доменов ПсА. Особое внимание уделяется наличию энтезитов, которые существенно снижают качество жизни и работоспособность. У больных ПсА с энтезитами активность заболевания значительно выше, качество жизни и вероятность достижения минимальной активности заболевания ниже, чем у пациентов без энтезитов¹⁹.

В связи с этим особый интерес представляют результаты регистрационных исследований, продемонстрировавшие положительное влияние гуселькумаба на динамику энтезитов и дактилитов уже с восьмой недели терапии и возрастание эффекта к 16-й и 24-й неделям²⁰.

¹⁷ Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1045–1050.

¹⁸ Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (6): 700–712.

¹⁹ Mease P., Karki C., Palmer J.B., et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: results from the CORRONA psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2017; 69 (11): 1692–1699.

²⁰ McGonagle D., McInnes I., Deodhar A., et al. Effects of guselkumab, a monoclonal antibody that specifically binds to the p19-subunit of interleukin-23, on dactylitis and enthesitis in patients with active psoriatic arthritis: pooled results through week 24 from two phase 3 studies. *EULAR*, 2020. Abstr. AB0801: 1701.



Существенно снижают качество жизни больных ПсА псориаз волосяной части головы, ладонно-подошвенный псориаз и псориаз ногтей, трудно поддающиеся коррекции даже современными препаратами. В прямых сравнительных исследованиях показано, что гуселькумаб превосходил адалимумаб по эффективности при проблемном псориазе²¹. Кроме того, он обеспечивал устойчивый результат терапии в течение года²¹. Одним из факторов неблагоприятного течения ПсА является степень рентгенологического прогрессирования. Согласно результатам рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, терапия гуселькумабом сдерживала рентгенологическое прогрессирование у пациентов с ПсА²⁰.

Псориаз ассоциируется с целым рядом заболеваний, поэтому при выборе препарата важна не только его долгосрочная эффективность, но и безопасность. Препарат Трёмфея (гуселькумаб) характеризуется хорошим профилем безопасности. Ни в одном из исследований у получавших препарат Трёмфея не отмечено развития оппортунистических инфекций, активации латентной туберкулезной инфекции, серьезных сердечно-сосудистых явлений, мелкоклеточного рака кожи²². Трёмфея – препарат с низким уровнем иммуногенности и нежелательных реакций в месте инъекций. Препарат Трёмфея предпочтительно назначать пациентам с высо-

кой активностью ПсА в отсутствие контроля любого клинического домена стандартной терапией, лицам с проблемным псориазом, высоким значением PASI, лабораторной активностью ПсА, коморбидностью (метаболическим синдромом, ожирением, латентной туберкулезной инфекцией, инфекционным статусом и др.).

Подводя итог, А.И. Загребнева напомнила о том, что встречаются псориаз, псориатический артрит и спондилоартрит без псориаза, поэтому необходимо уточнять семейный анамнез. Следует помнить и о возможном бессимптомном и атипичном болевом симптоме при аксиальном поражении и проводить оценку рентгенологического прогрессирования.

Применение гуселькумаба в терапии псориатического артрита. Опыт НИИР им. В.А. Насоновой

Широкий спектр разработанных на сегодняшний день ГИБП обуславливает возможность реализации персонализированного подхода к ведению пациентов. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, д.м.н., руководитель отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита НИИР им. В.А. Насоновой, сфокусировала свое выступление на практических вопросах применения гуселькумаба при ПсА, представив данные двух клинических наблюдений.

Клинический случай 1. Пациент К., 33 года, рост – 200 см, вес – 105 кг. Обратился в НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз: псориатический спондилит с поражением поясничного отдела позвоночника, HLA-B27 отрицательный, олигоартрит второй стадии, ахиллодиния справа, активность процесса умеренная (BASDAI – 3, DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 18, функциональная независимость – 1). Псориаз распростра-

ненный, бляшечный, тяжелого течения (BSA (Body Surface Area) – 40%, PASI – 36).

Сопутствующие заболевания: гиперурикемия вторичная, синдром Жильбера.

Из-за наличия патологии желудочно-кишечного тракта терапия метотрексатом (Методжект подкожно 7,5 мг/нед № 3) сопровождалась повышением активности аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы в пять раз, уровня билирубина в два раза.

Лечение апремиластом было отменено из-за неэффективности.

Длительность псориаза – 16 лет (с 17-летнего возраста), длительность артрита – 1 год 9 месяцев (с весны 2018 г.).

Учитывая сохраняющуюся активность ПсА, вовлечение аксиального скелета, тяжелый псориаз, непереносимость метотрексата и неэффективность апремиласта, пациенту назначена генно-инженерная

биологическая терапия ингибитором ИЛ-23 гуселькумабом (препаратом Трёмфея) в дозе 100 мг подкожно. Через четыре недели, перед вторым введением гуселькумаба, наблюдалось уменьшение выраженности гиперемии, шелушения кожи, хотя площадь псориаза осталась прежней (PASI – 21,8, BSA – 40%). После первой инъекции гуселькумаба исчезли боль в спине и суставах, кроме первого плюснефалангового сустава левой стопы, а также утренняя скованность. Число болезненных суставов (ЧБС) – 1, число припухших суставов (ЧПС) – 0, воспалительная боль в спине (ВБС) отсутствует, BASDAI – 2,4, DAPSA – 3,64.

Через 12 недель, перед третьим введением гуселькумаба, у пациента отмечалось более чем десятикратное уменьшение площади псориаза (BSA – 3%) и значимое снижение его активности (PASI – 1,4), отсутствие артритов и энтезитов.

Через 20 недель терапии, перед четвертым введением гуселькумаба, констатирована ремиссия: ЧБС/ЧПС – 0, ВБС отсутствует, DAPSA – 0,33, BASDAI – 0,8, BSA – 0,5%. Однако сохранились

²¹ Reich K., Armstrong A.W., Foley P., et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (3): 418–431.

²² Wechter T., Cline A., Feldman S.R., et al. Targeting p19 as a treatment option for psoriasis: an evidence-based review of guselkumab. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2018; 14: 1489–1497.

ЖИЗНЬ В КАЖДОЙ МИНУТЕ

1/2 пациентов достигли ACR50 к 52 неделе терапии^{2,3}

3/5 пациентов** достигли разрешения энтезита к 52 неделе терапии³

3/4 пациентов* достигли разрешения дактилита к 52 неделе терапии³

8/10 пациентов достигли PASI90, ответ на терапию сохранялся в течение 5 лет⁸

у 0% пациентов возникли желудочно-кишечные НЯ или парадоксальные ВЗК⁵

у <1% пациентов возникли серьезные инфекции в период лечения^{6,7}

Реклама

Тремфрея – представитель нового класса иИЛ23, влияющий на все клинические проявления псориатического артрита в сочетании с благоприятным профилем безопасности²⁻⁹

*округленный результат. 75% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов дактилитов к 52 неделе терапии

**58% пациентов на терапии гуселькумабом не имеют симптомов энтезитов к 52 неделе

1. Deodhar A, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30265-8; 2. Mease PJ, et al. Lancet 2020;395:S0140-6736(20)30263-4; 3. McInnes IB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19-Subunit of Interleukin-23. Through Week 52 of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. Poster presented at EULAR 2020; 4. McGonagle D, et al. Effects of Guselkumab, a Monoclonal Antibody That Specifically Binds to the p19-Subunit of Interleukin-23, on Dactylitis and Enthesitis in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Pooled Results through Week 24 from Two Phase 3 studies. Poster presented at EULAR 2020; 5. Rahman P, et al. Integrated Safety Results of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis Through the Placebo-Controlled Periods. Poster presented at EULAR 2020; 6. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405-417; 7. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):418-431; 8. Griffiths et al. Стендовый доклад на «Coastal Dermatology Symposium 2020», 15-16 октября 2020 г; 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Тремфрея ЛП-005686 от 30.03.2021 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 7.05.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕМФРЕЯ, ЛП-005686

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Тремфрея (гуселькумаб), раствор для подкожного введения. Показания к применению. Бляшечный псориаз. Препарат Тремфрея показан для терапии бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом показан для терапии активного псориатического артрита у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа или при непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания.** тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы. Бляшечный псориаз.** Рекомендуемая доза препарата Тремфрея составляет 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. **Псориатический артрит.** Препарат Тремфрея рекомендуется применять в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции, вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой, с последующими введениями 1 раз каждые 8 недель. У пациентов с высоким риском повреждения суставов возможно рассмотреть применение препарата в дозе 100 мг с последующими введениями 1 раз каждые 4 недели. **Побочные действия.** Побочные действия препарата Тремфрея, отмеченные в ходе клинических исследований у пациентов с псориазом и в пострегистрационном периоде: **Инфекции и инвазии:** инфекции дыхательных путей, инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса, грибковые инфекции кожи, гастроэнтерит. **Лабораторные и инструментальные данные:** повышение активности трансаминаз, снижение числа нейтрофилов. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, анафилактическая реакция. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** сыпь, крапивница. **Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:** артралгия. **Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте инъекции. **Особые указания. Инфекции.** Пациенты, получающие терапию препаратом Тремфрея, должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков хронической или острой инфекции (включая туберкулез) им следует обратиться за медицинской помощью. В случае развития у пациента клинически значимой или серьезной инфекции или при отсутствии ответа на стандартную терапию инфекции, следует проводить тщательное наблюдение за пациентом и отменять терапию препаратом Тремфрея до момента разрешения инфекции. **Реакции гиперчувствительности.** При возникновении реакций гиперчувствительности тяжелой степени должно быть немедленно прекращено применение препарата Тремфрея и инициирована соответствующая терапия. **Вакцинация.** У пациентов, получающих терапию препаратом Тремфрея, живые вакцины не должны применяться. **Производитель.** Силаг АГ Хоштрасте 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.



небольшое шелушение в волосистой части головы, единичные точечные вдавления на ногтях, симптом масляного пятна ногтевой пластины первого пальца левой стопы и симптом наперстка ногтевой пластины четвертого пальца правой кисти.

Таким образом, данное клиническое наблюдение продемонстрировало возможность применения гуселькумаба (препарата Трёмфея) у больного ПсА с коморбидной патологией, его эффективность в отношении уменьшения как кожных, так и аксиальных проявлений вплоть до достижения ремиссии всех клинических проявлений.

Клинический случай 2. Пациент С., 34 года, рост – 168 см, вес – 92 кг, окружность талии – 101 см. Наблюдается в НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз: псориатический артрит, олигоартрит с умеренной активностью (DAPSA – 18,1), энтезит (латеральный надмыщелок в области правого коленного сустава), функциональный класс – 0, распространенный бляшечный псориаз (BSA – 42%, PASI – 15,5), псориаз ногтевых пластин.

Длительность псориаза – 33 года, длительность артрита – пять лет. У пациента в течение шести месяцев отмечалась боль воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника.

С 28 июня 2013 г. больной С. получал лечение метотрексатом в дозе 15 мг/нед подкожно, фолиевой кислотой в дозе 6 мг/нед, нестероидными противовоспалительными препаратами.

Поскольку пациент страдал распространенным бляшечным псориазом, в апреле 2015 г. он был включен в международное клиническое исследование эффективности и безопасности гуселькумаба при псориазе средней и тяжелой степени. Инъекции гуселькумабом, которые вводились с 28 апреля 2015 г. по 26 февраля 2020 г., оказали хороший эффект. Однако в сентябре 2020 г., через шесть месяцев по окончании терапии гуселькумабом, наблюдалось обострение псориаза, появление артрита правого голеностопного сустава.

С ноября 2020 г. возобновлен прием метотрексата в дозе 15 мг/нед в сочетании с тиосульфатом натрия внутривенно, проведено внутрисуставное и периартикулярное введение дипроспана в правый голеностопный сустав.

В 25 декабря 2020 г. больному вновь назначен гуселькумаб (препарат Трёмфея) в дозе 100 мг подкожно.

Согласно данным обследования перед первой инъекцией гуселькумаба (визит 1/неделя 0), ЧБС – 5, ЧПС – 0, LEI (Leeds Enthesitis Index) – 1, дактилит отсутствует, DAPSA – 18,1, BASDAI – 4,6, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 5 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 1,2 мг/л, BSA – 42%, PASI – 15,5.

Уже через восемь недель после повторного назначения гуселькумаба (схема re-treat) утраченный терапевтический эффект восстановился: BSA – 0,5%, PASI – 1,0.

Помимо гуселькумаба пациент продолжал получать метотрексат в дозе 15 мг/нед подкожно и фолиевую кислоту в дозе 6 мг/нед.

На 12-й неделе лечения гуселькумабом (препаратом Трёмфея) ЧБС составило 1, ЧПС – 0, LEI – 0, DAPSA – 5,1, BASDAI – 0,7, СОЭ – 12 мм/ч, СРБ – 1,0 мг/л, псориаз находился в стадии регресса, на коже – зоны

гиперпигментации вместо псориатических бляшек, BSA – 0,1%.

Через 20 недель терапии, перед четвертой инъекцией гуселькумаба, сохранялась положительная динамика: ЧБС – 0, ЧПС – 0, LEI – 0, DAPSA – 1,1, СОЭ – 30 мм/ч, СРБ – 1,0 мг/л, LEI – 0, BSA – 0,1%.

После четвертой инъекции препарата достигнутый результат в виде ремиссии псориаза и артрита сохранялся в течение восьми недель.

Резюмируя вышесказанное, Т.В. Коротаяева сделала следующие выводы:

- применение гуселькумаба в дозе 100 мг по стандартной схеме при тяжелом и среднетяжелом псориазе с поражением ногтей и ПсА умеренной активности позволяет достичь ремиссии псориаза, периферического артрита и энтезита к 20-й неделе как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом;
- при повторном назначении гуселькумаба (re-treat) после длительного перерыва (десять месяцев) быстро и полностью восстанавливается эффект терапии;
- гуселькумаб безопасен у пациентов с коморбидной патологией, в частности с синдромом Жильбера, гипериурикемией, метаболическими нарушениями (абдоминальным ожирением).

Заключение

В последнее время в ревматологическую и дерматологическую практику внедряются ингибиторы ИЛ-23, представителем которых является гуселькумаб (Трёмфея).

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, селективно взаимодействующее с р19-субъединицей ИЛ-23.

Препарат Трёмфея зарегистрирован для лечения псориаза средней и тяжелой степени, активного псориатического артрита у пациентов с неэффективностью тсБПВП.

Представленные экспертами результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют об эффективно-

сти и безопасности гуселькумаба у больных ПсА, ранее не получавших ГИБП, с неадекватным ответом на стандартное лечение или терапию ингибиторами ФНО-α.

Данные клинических наблюдений также подтверждают эффективность и безопасность гуселькумаба (препарата Трёмфея) при ПсА умеренной активности и тяжелом псориазе с поражением ногтей, в том числе у коморбидных больных.

Терапия гуселькумабом (препаратом Трёмфея) характеризуется быстрым клиническим эффектом, удобным режимом применения, а также низкими показателями иммуногенности, что способствует более высокой приверженности пациентов лечению. ☺