

Біологічна терапія псоріазу: практичний досвід

Псоріаз – це хронічне запальне захворювання, основним проявом якого є специфічні зміни шкіри у вигляді сухих червоних бляшок і воскоподібних плям. Найчастіше страждають розгинальні поверхні ліктьових, колінних суглобів, сідниці, тобто ділянки, що зазнають механічного подразнення. Проте може бути ураженою будь-яка зона шкіри. Тяжкість перебігу захворювання визначається поширеністю ураження (до 3% поверхні тіла – легкий ступінь, 3-10% – середній ступінь, >10% – тяжкий ступінь), а також залученням певних ділянок шкіри (долоні, підошви, шкіра голови, обличчя, статеві органи), наявністю сильного свербіння, впливом на емоційний стан пацієнта.

Важливо пам'ятати: псоріаз являє собою мультисистемне імунне захворювання, що характеризується порушенням функції Т-лімфоцитів, дендритних клітин шкіри й гіперпродукцією цитокінів та інших медіаторів клітинної відповіді. Системне запалення при псоріазі є фактором ризику метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, псоріатичного артриту (ПА). Останнім часом у терапії псоріазу використовують біологічні препарати, що блокують прозапальні цитокіни чи їх рецептори.

Уstekinumab (Стелара®, Janssen) – це препарат повністю людських моноклональних антитіл, мішенню якого є субодинація p40 інтерлейкінів 12 та 23. Терапевтична ефективність і безпечність лікарського засобу доведені багатьма клінічними дослідженнями.

Маса тіла пацієнта впливає на фармакокінетичні показники, такі як здатність до виведення й об'єм розподілу уstekinumabu. Рекомендовано призначати дозування препарату залежно від ваги хворого. Пацієнтам із масою тіла <100 кг препарат вводиться в дозі 45 мг кожні 12 тиж, а для пацієнтів із вагою >100 кг дозування становить 90 мг кожні 12 тиж.

Попри дані клінічних досліджень, досвід використання уstekinumabu в лікарській практиці показує, що частина пацієнтів не відповідає на терапію або лікування втрачає ефективність у стандартному терапевтичному режимі. Цю проблему можна вирішити шляхом підвищення дози препарату, скорочення інтервалу прийому, впровадження допоміжної терапії чи заміни біологічного препарату. До того ж попередній досвід клінічних досліджень і лікарської практики свідчить, що втрата терапевтичної відповіді може бути тимчасовою. Завдяки інтенсифікації лікувального режиму можна використовувати той самий біологічний препарат і запобігти вичерпанню інших терапевтичних можливостей.

Матеріали та методи дослідження

У ретроспективному обсерваційному дослідженні, проведеному в Португалії, проаналізовано клінічні дані 116 пацієнтів дерматологічного відділення із псоріазом середнього та важкого ступеня, що отримували терапію уstekinumabом у 2009–2015 роках. Було проведено оцінку демографічних даних, історії хвороби (вік дебюту захворювання, сімейний анамнез), наявності ПА, а також індексу тяжкості ураження псоріазом PASI (Psoriasis Area Severity Index). Були враховані попередні методи лікування, коморбідні захворювання, виникнення серйозних побічних явищ, терапевтична відповідь на препарат.

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

У дослідженні взяли участь 50 жінок і 66 чоловіків. Середній вік дебюту псоріазу становив 26 років (±15,2, діапазон – 2–71), середня тривалість хвороби – 21,8 року (±12,8, діапазон – 4–62). 24 пацієнти (20,7%) мали ПА. Перед початком лікування середній показник PASI дорівнював 13,2 (±5,1, діапазон – 8–27,6). Середня маса тіла в когорті пацієнтів – 78,3 кг (±17,2, діапазон – 46–118), а середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 27,3 кг/м² (±5,1, діапазон – 17,9–46,9).

Була проаналізована частота кардіоваскулярних ризиків у досліджуваних. Так, артеріальна гіпертензія виявлялася в 30,2% пацієнтів, дисліпідемія – в 30,2%, цукровий діабет – в 11,8%. Ожиріння (ІМТ >30 кг/м²) і надлишкова маса тіла (ІМТ – 25–30 кг/м²) були наявні у 23,3 та 39,7% хворих відповідно. 32,8% пацієнтів були курцями, тоді як 21,6% кинули палити.

Перед початком лікування проводили скринінг на інфекційні хвороби, котрий виявив 52 випадки латентного туберкульозу. Крім того, за результатами серологічних тестів було встановлено, що 2 пацієнти в минулому перехворіли на вірусний гепатит В.

Аналізувалися методи терапії, що були застосовані раніше. Так, фототерапія використовувалася для лікування в 37,9% пацієнтів, циклоспорин – у 27,6%, метотрексат – у 23,3%, ацитретин – у 25%. Переважна більшість учасників дослідження (93 пацієнти; 80,2%) ніколи не отримували лікування біологічними препаратами. Серед 23 пацієнтів (19,8%), які раніше отримували біологічну терапію, середній період напіввиведення біологічного препарату становив 5,5 тиж. Терапія інфліксимабом проводилася у 21,7% хворих, адаліумабом – у 30,4%, етанерцептом – у 47,8%. Лікування більш ніж одним біологічним препаратом раніше отримували 3 пацієнти.

Аналіз терапевтичної відповіді

У ході дослідження оцінювалися терапевтична відповідь пацієнтів на 4-му, 12-му, 24-му та 52-му тижні, а також тривалість лікування. Терапевтична відповідь визначалася за показником PASI 75 (відсоток пацієнтів, у яких упродовж лікування індекс PASI зменшився на 75%) і більше. Первинний аналіз кінцевих точок дослідження проводився на 12-му, 24-му та 52-му тижні.

Згідно з результатами, показник відповіді на лікування PASI 75 на 4-му тижні був досягнутий у 67,2% хворих (78/116). На 12-му тижні частка пацієнтів із PASI 75 становила 85,3% (99/116), на 24-му тижні – 89,6% (104/116) і на 52-му – 88,7% (103/116). На 60-му тижні спостереження відсоток пацієнтів, які відповідали на лікування, був сталим (82,7%; 102/116).

У пацієнтів, які не отримували раніше біологічної терапії (наївних), клінічна відповідь була кращою, ніж у тих, хто раніше отримував біологічні препарати. На 24-му тижні лікування різниця в терапевтичній відповіді була статистично значущою (p=0,045). Подібні результати були отримані також у ході багатьох інших досліджень. Відомо, що клінічна відповідь у пацієнтів після зміни біологічного агента нижча, ніж у наївних пацієнтів. Ця закономірність є вірною не тільки для уstekinumabu, а й для інших препаратів.

Прийом уstekinumabu в ході дослідження відмінили в 7 пацієнтів: у 3 – через первинну неефективність лікування, у 3 – унаслідок вторинної неефективності лікування й у 1 – з огляду на розвиток побічного явища (парез лицевого нерва).

Для деяких пацієнтів стандартний режим лікування уstekinumabом виявився неефективним. Через зниження ефективності терапії у 13 досліджуваних інтервал між введенням препарату був тимчасово зменшений (8/8 тиж). В одного пацієнта дозування препарату було збільшене внаслідок набору маси тіла та погіршення перебігу хвороби.

Як допоміжний препарат у дослідженні використовували метотрексат. Один пацієнт, який мав супутній діагноз ПА, отримував метотрексат на початку терапії. 8 хворим додатково призначили цей препарат через втрату клінічної відповіді на уstekinumab. 5 із 8 пацієнтів знову досягли показника PASI 75. За даними літератури, метотрексат допомагає підтримувати ефективність лікування уstekinumabом. Це відбувається як за рахунок ад'ювантного імуносупресивного ефекту препарату, так і внаслідок інгібування вироблення антитіл до уstekinumabu. Серед цієї групи пацієнтів не були описані побічні явища.

Відзначалася залежність терапевтичної відповіді від ваги пацієнта. Так, у пацієнтів із масою тіла 90–100 кг відповідь на стандартне дозування препарату (45 мг) була гіршою. Подібні результати були описані також у попередніх публікаціях. Зокрема, в дослідженні TRANSIT було показано позитивний ефект переходу з 45 на 90 мг уstekinumabu в пацієнтів із вагою <100 кг, які не досягли PASI 75 на 28-му тижні. Це нашоухує на думку про необхідність збільшення дози препарату в пацієнтів із «пограничним» підвищенням маси тіла.

74 пацієнти перебували під спостереженням протягом ≥120 тиж. Аналіз даних підгрупи досліджуваних, яка складалася із цих пацієнтів і тих, хто припинив прийом препарату, засвідчив, що показник PASI 75 був досягнутий у 80,7% (63/78) хворих на 12-му тижні, 84,6% (66/78) на 24-му тижні, 87,2% (68/78) на 52-му тижні та 94,9% (74/78) на 120-му тижні. Ці дані дають змогу зробити висновок, що початкова відповідь на лікування є первинним предиктором успіху терапії, а продовження лікування знижує ймовірність терапевтичної невдачі.

В 1 пацієнта на 180-му тижні лікування розвинувся парез лицевого нерва. Незважаючи на те що зв'язок цього явища з терапією уstekinumabом не був доведений, прийом препарату припинили. Протягом усього періоду лікування не було описано значних побічних ефектів із боку серцево-судинної системи. Завдяки адекватній профілактиці інфекційних захворювань,

не було відзначено реактивації інфекцій, виявлених у ході проведення попереднього скринінгу.


Висновки

Автори публікації зауважують стійку та тривалу терапевтичну відповідь на препарат у більшості досліджуваних. Нижчі показники відповіді на лікування спостерігалися в пацієнтів із вагою 90–100 кг, що відповідає результатам попередніх досліджень. Оскільки маса тіла відіграє значну роль у призначенні терапевтичного режиму, дуже важливим є регулярне зважування пацієнта. Для хворих із пограничною масою тіла (90–100 кг) і поганою клінічною відповіддю можна застосовувати програми зі зниження ваги, а також тимчасове збільшення дози та скорочення інтервалів між введенням препарату. Загалом усім хворим на псоріаз із надлишковою масою тіла рекомендовані заходи зі зниження ваги з метою зменшення кардіоваскулярних ризиків та оптимізації терапевтичної відповіді.

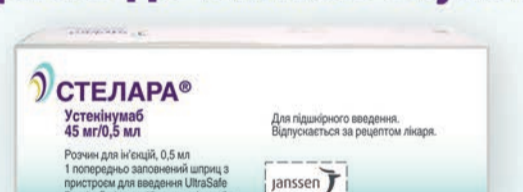
Уstekinumab (Стелара®) показав високу ефективність і безпечність у разі тривалого застосування в пацієнтів із середніми та тяжкими формами псоріазу. Незважаючи на високу частоту коморбідних станів у когорті пацієнтів, не було описано загрозливих побічних ефектів протягом періоду спостереження. Слід також наголосити на зручності застосування уstekinumabu (Стелара®): препарат випускається у формі шприца з розчином для підшкірного введення, що містить 45 або 90 мг діючої речовини. Інтервал між першим і другим введенням становить 4 тиж, далі препарат вводиться кожні 12 тиж.

За матеріалами: Raporo J., Bettencourt A., Leite L., Seloresi M., Torres T. Ustekinumab in Real-Life Practice: Experience in 116 Patients with Moderate-To-Severe Psoriasis. Acta Med. Port. 2019 Mar; 32 (3): 214-218. <https://doi.org/10.20344/amp.10728>.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



Стелара® – ефективна терапія псоріазу від помірної до тяжкого ступеня



- Стелара® інактивує інтерлейкіни 12 і 23, чим перериває розвиток псоріазу
- Вже після 2-х ін'єкцій Стелари® досягається зниження індексу PASI на 75 % у більшості пацієнтів¹
- У 80% пацієнтів відповідь PASI 75 зберігається протягом 5 років терапії²
- Дві ініціюючі підшкірні ін'єкції на 0 і 4 тижні, підтримуючі ін'єкції кожні 12 тижнів³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату СТЕЛАРА®

Склад: діюча речовина: ustekinumab; 0,5 мл розчину містить уstekinumabu 45 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Інгібітори інтерлейкіну. Код АТХ L04A 05. Показання. Бляшканий псоріаз. Лікування бляшкового псоріазу від помірної до важкого ступеня в дорослих, у яких не було позитивного ефекту лікування або які мають протипоказання чи непереносимість інших засобів системної терапії, включаючи циклоспорин, метотрексат або PUVA-терапію. Бляшканий псоріаз у дітей. Лікування бляшкового псоріазу від помірної до важкого ступеня в дітей віком від 12 років, став яких необхідно контролюється іншими засобами системної терапії або фотолікуванням чи при непереносимості такого лікування. Псоріатичний артрит. Як монотерапія або в комбінації з метотрексатом для лікування псоріатичного артриту в активній формі у дорослих, які не мали позитивного ефекту від лікування базисними протипсоріатичними препаратами, що модифікують перебіг хвороби (DMARD). Протипоказання. Інертність до уstekinumabu або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність клінічно важливих інфекційних захворювань в активній формі (такі як активний туберкульоз). Спосіб застосування та дози. Терапію Стеларою необхідно розпочинати та проводити під наглядом кваліфікованих лікарів, які мають досвід діагностики та лікування псоріазу або псоріатичного артриту. Дозування. Дорослі. Призначають початкову дозу 45 мг, наступну дозу 45 мг вводять на 4 тижні від початку лікування, потім – кожні 12 тижнів. Для пацієнтів із масою тіла понад 100 кг початкова доза може становити 90 мг. Необхідно повторно розглянути питання про доцільність продовження терапії пацієнтам, у яких відсутній терапевтичний ефект до 28-го тижня лікування. Діти. Рекомендована доза Стелари залежить від маси тіла. Після введення початкової дози наступні вводять через 4 тижні, а потім – кожні 12 тижнів. Щодо рекомендацій доз для пацієнтів дитячого віку див. повну інструкцію для медичного застосування. Спосіб застосування. Для підшкірного введення. Для докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. Діти. Безпека та ефективність Стелари для дітей віком до 12 років не встановлені. Побічні реакції. Найпоширенішими побічними реакціями (>5%), виявленими під час контрольованих клінічних досліджень застосування Стелари дорослими пацієнтами з псоріазом, псоріатичним артритом та хворобою Крона, були назофарингіт і головний біль. Більшість цих явищ були помірної вираженості і не потребували припинення лікування. Найбільш серйозними побічними реакціями, про які повідомлялося при прийомі препарату Стелара®, були тяжкі реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілактичний шок. Словом повного профілю безпеки препарату див. інструкцію для медичного застосування. Термін придатності. 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

P. n. МОЗ України № UA/9728/01/01 від 09.09.2014 терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 09.09.2014, зі змінами від 01.08.2018. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30. Тел.: +380 (44) 490 64 64, факс: +380 (44) 490 64 65.

1. Papp KA, Langley RG, 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;371:1675-84

2. Kimball A, et al. PsoStep 582, a vesicular symptom EADV 6. 2012

3. Інструкція для мед. застосування препарату Стелара®

Продукція, згадана в цьому документі, може не бути зареєстрованою у всіх країнах. Інформація щодо медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Спеціалісти системи охорони здоров'я повинні звертатися до інструкції щодо медичного застосування, затвердженої та діючої на території відповідної країни. Цей матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна»