
Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Предисловие к изданию на английском языке	9
Участники издания	10
Благодарность	12
Список сокращений и условных обозначений	13
Введение	15
Глава 1. Введение в биологическую терапию псориаза <i>Николас Браунстоун, Джон Ку</i>	16
Глава 2. Лабораторный контроль: ВИЧ, туберкулез и гепатит <i>Кэти А. О'Коннелл, Александра Мари, Эбби С. Ван Вурхиз</i>	26
Глава 3. Биологические препараты класса блокаторов фактора некроза опухоли- α при псориазической болезни <i>Марк Вайнгартен, Марк Лебволь</i>	46
Глава 4. Класс биологических препаратов блокаторов интерлейкина-17 при псориазической болезни <i>Дженнифер Сун, Самуэль Стеткевич, Момоко Ишизука</i>	55
Глава 5. Класс биологических препаратов блокаторов интерлейкина-23 при псориазической болезни <i>Джейсон Е. Хокс</i>	62
Глава 6. Комбинированная терапия биологическими препаратами <i>Кортни Пони, Мио Накамура</i>	74
Глава 7. Биологические препараты для лечения псориаза у детей <i>Меган Моска, Эдвард Хаделер, Тина Бхутани, Келли М. Кордоро</i>	85
Глава 8. Псориаз особых локализаций <i>Джули Хонг, Меган Моска, Эдвард Хаделер, Марва Хакими, Уилсон Ляо</i>	99

Глава 9. Сравнение биологических препаратов при лечении псориаза <i>Марва Хакими, Меган Моска, Эдвард Хаделер, Джули Хонг, Уилсон Ляо</i>	109
Глава 10. Данные долгосрочного регистра биологических препаратов для лечения псориаза <i>Дебора Калл, Джозеф Пена, Эстер А. Балог, Кэйтлин Г. Первис, Стивен Р. Фельдман</i>	126
Глава 11. Биологические препараты для лечения псориаза у особых групп населения <i>Акшита Татипарти, Эмили Мартин, Джефффри Лью, Джордж Хань, Яшин Дж. Ву</i>	139
Глава 12. Биологические препараты для лечения псориаза и пандемия COVID-19: накопленный опыт <i>Эдвард Хаделер, Джули Хонг, Меган Моска, Марва Хакими, Тина Бхутани</i>	153
Глава 13. Приверженность биологической терапии псориаза <i>Квизи Сан, Патрик О. Перш, Варун К. Ранпария, Стивен Р. Фельдман</i>	160
Предметный указатель	174

Предисловие к изданию на русском языке

В наше время — в век бурного прогресса науки — медицина развивается и совершенствуется не менее быстро, чем другие области человеческого знания. Очень важную роль в развитии здравоохранения играет растущая медицинская и фармацевтическая промышленность. Из года в год увеличивается выпуск новых эффективных лекарств, медицинских приборов, аппаратов и инструментов. Появляются новые классы лекарственных препаратов. Это диктует необходимость обобщения данных об их эффективности и безопасности для возможности определения профиля категорий пациентов, которым показаны данные средства с возможностью персонализированного подхода к терапии.

Псориаз относится к распространенным хроническим заболеваниям и встречается по всему миру. Современные представления об этиологии и патогенезе псориаза свидетельствуют о том, что дерматоз с большой степенью уверенности можно отнести к системным воспалительным заболеваниям, у трети пациентов диагностируется псориатический артрит, при этом также важная роль отводится коморбидным заболеваниям, которые могут влиять как на прогноз течения псориаза, так и на его терапию.

До конца XX века лечение больных псориазом, особенно его тяжелых форм, вызывало большие трудности, в том числе в отношении длительного сохранения ремиссии. Существовавшие методы не позволяли в полной мере добиться контроля над заболеванием. Это в значительной степени отрицательно влияло на качество жизни пациентов, усугубляя влияние самого заболевания на повседневную активность больных. В начале XXI века появились первые данные по применению нового класса препаратов, относящихся к генно-инженерным биологическим средствам, они по сути перевернули наше представление о возможности контролировать патологический процесс при псориазе и псориатическом артрите.

Настоящее издание охватывает все вопросы, касающиеся применения генно-инженерной биологической терапии при псориазе. Большое внимание уделено сравнительным данным об эффективности и безопасности биологических препаратов, их использованию при различных клинических формах, а также у особых групп пациентов. Важны сведения о долгосрочном применении генно-инженерных препаратов, что является очень значимым аргументом

в пользу длительного применения данного класса препаратов. Вся приведенная информация основана на клинических исследованиях, данных регистров и практике авторов. Хочется отметить, что авторы этой книги — ведущие ученые, каждый из них — большой специалист в области генно-инженерной биологической терапии.

Книга иллюстрирована схемами, таблицами, присутствуют отдельные блоки по терапии в детской практике и у гериатрических пациентов. Информация представлена в сжатом виде, что традиционно ценится практикующими врачами.

Издание тщательно доработано к применению в РФ, отдельно указаны не зарегистрированные в РФ лекарства. Это позволяет российским врачам расширить спектр представлений о современном доказательном лечении, при необходимости скорректировать схемы ведения пациентов.

*Доктор медицинских наук,
профессор
Л.С. Круглова*

Предисловие к изданию на английском языке

Для меня большой честью стала просьба написать предисловие к этой книге. Биологическая терапия радикально изменила лечение псориаза. Более того, это изменение произошло за удивительно короткий промежуток времени, как раз на протяжении моей карьеры дерматолога. Когда в 1988 г. я начал работать директором Центра лечения псориаза и кожи Калифорнийского университета в Сан-Франциско, основными доступными вариантами лечения генерализованного псориаза были метотрексат, терапия псораленом и ультрафиолетом А и режим Геккермана. Циклоспорин тестировался только с целью одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, и большинство дерматологов воздерживались от любых принимаемых внутрь лекарственных препаратов из-за опасений возможных побочных эффектов. Таким образом, у пациентов с распространенными формами псориаза достигать ремиссии было сложной задачей, что влекло за собой неудовлетворенность пациентов имеющимися методами терапии. На сегодняшний день биопрепараты положили начало трансформации нашей специальности, в которой дерматологи гораздо чаще используют лекарственные препараты системного действия. Наряду со всеми дерматологами мне посчастливилось стать свидетелем этого невероятного преобразования; по сути, я чувствую себя Орвиллом Райтом (одним из братьев Райт), первым человеком, который полетел на самолете и дожил до его эволюции в реактивные самолеты.

Эта книга — самый современный и клинически полезный источник информации о биологических методах лечения псориаза. В данной критически важной области ежедневной дерматологической практики книга окажется незаменимой для любого практикующего врача или проходящего обучение в области дерматологии. Более того, она написана настолько ясно и удобно, что ее чтение даст вам не только весьма актуальные практические рекомендации, но и принесет удовольствие. Я уверен, что эта книга обогатит ваши знания, а они помогут пациентам со всеми фенотипами псориаза, получающим лечение биологической терапией.

*Джон Ку
Сан-Франциско, Калифорния, США*

Введение

В медицинской практике лечение псориаза биологическими препаратами справедливо считается одновременно и искусством, и наукой. Учитывая, что в настоящее время имеется более 10 одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) биологических средств для лечения псориаза (и несколько находятся в стадии разработки), лечащие врачи приходят в замешательство в отношении того, какой препарат лучше всего подойдет для конкретного пациента. В этой книге будут рассмотрены все биологические препараты, одобренные FDA, а также находящиеся в разработке средства, предназначенные для использования у детей и взрослых. Уникальность этой книги в том, что она не только освещает передовые принципы лечения, основанные на последних исследованиях, но также служит одним из наиболее полных обзоров биологических препаратов для лечения псориаза в период коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19). Актуальные вопросы этой книги включают обсуждение лечения определенных локализаций (аногенитальная область, волосистая часть головы и ногтевые пластины), лечения конкретных групп населения (например, пожилых людей, пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе и тех, кто перенес хирургическое вмешательство), а также оптимизации соблюдения пациентом схемы биологической терапии. Мы полагаем, что практикующие дерматологи и ревматологи, специалисты, проходящие стажировку, а также студенты-медики смогут почерпнуть из данного издания новые полезные сведения.

Авторы глав обладают исключительными компетенциями в области псориаза и биологической терапии. Поскольку общие принципы лечения не меняются даже при выпуске новых препаратов, мы надеемся, что эта книга сохранит свою актуальность в течение многих лет. Конечная цель издания — повысить качество лечения пациентов, сделав практикующих врачей более информированными и уверенными при использовании таких методов лечения. Если знания, полученные вами после прочтения книги, помогут хотя бы одному пациенту, мы расценим это как успех!

*Николас Браунстоун
Тина Бхутани
Уилсон Ляо*

Введение в биологическую терапию псориаза

Глава 1

Николас Браунстоун, Джон Ку

Что такое псориаз?

Псориаз — это иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся появлением эритематозных бляшек и папул, покрытых серебристо-белыми чешуйками (**рис. 1.1, см. цв. вклейку**) [1]. Этим распространенным заболеванием страдают более 125 млн человек по всему миру [2]. Оно может проявляться в любом возрасте, в том числе и с рождения, а также у пожилых людей. Средний возраст начала заболевания может варьироваться от 15 до 20 лет, второй пик приходится на возраст 55–60 лет [3]. В большинстве случаев псориаз поражает следующие локализации: колени, локти, пояснично-крестцовую область, волосистую часть головы и половые органы. Но может поражать любой участок тела. С клинической точки зрения псориаз может проявляться в различных формах. Выделяют бляшечный, каплевидный, эритродермический, ладонно-подошвенный, инверсный и генерализованный пустулезный псориаз [4]. Псориаз также может приводить к дистрофии ногтевых пластин, которую иногда ошибочно принимают за онихомикоз. Особенность псориаза — возникновение папул и бляшек в месте травмы или повреждения, так называемый *феномен Кебнера* [5].

Псориаз поражает не только кожу. Имеются доказательства о связи с воспалительным артритом (псориатическим артритом), депрессией, воспалительными заболеваниями кишечника, метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. Псориатический артрит — это гетерогенное, обычно серонегативное, хроническое воспалительное заболевание суставов, характеризующееся отеком, болью и тугоподвижностью суставов, связок и сухожилий [7]. У больных псориазом риск развития воспалительных заболеваний кишечника в 2,9 раза выше, чем в общей популяции [8]. Некоторые биологические препараты, применяемые в лечении псориаза, также используют для лечения псориатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника. У пациентов с псориазом чаще развиваются сердечно-сосудистые события, и считается, что псориаз — дополнительный и независимый фактор

сердечно-сосудистого риска, учитывая, что это хроническое воспалительное заболевание [9]. Например, случаи инфаркта миокарда у больных псориазом возникают в среднем на 5 лет раньше, чем у больных с инфарктом миокарда без псориаза [10]. Несмотря на этот более высокий риск, Ву и соавторы (Wu et al.) продемонстрировали, что применение биологических препаратов для лечения псориаза [ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)] ассоциировалось со значительным снижением риска инфаркта миокарда и частоты заболеваемости по сравнению с местной терапией [11].

Помимо коморбидных патологий, псориаз заметно воздействует на психическое здоровье и качество жизни. По данным ряда авторов, около 10% больных псориазом рассматривали возможность суицида [12]. Возможно, звучит странно, но влияние псориаза на физические, эмоциональные и социальные аспекты качества жизни пациентов аналогично, а иногда даже более негативно, чем у пациентов с серьезными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, рак, артрит и сахарный диабет [13]. Биологическая терапия может уменьшить симптомы депрессии. Одно исследование показало, что у пациентов с псориазом, которых лечили этанерцептом (ЕТА) (ингибитором ФНО- α), наблюдалось значительное снижение тяжести/частоты депрессивных эпизодов, коррелировавшее с регрессией кожных поражений [14]. Еще одно исследование, проведенное Бхутани и соавторами (Bhutani et al.) с учетом индекса общего психологического самочувствия, продемонстрировало, что у пациентов, получавших адалимумаб (АДА), качество жизни стало улучшаться к 4-й неделе, а к 24-й неделе все шесть доменов индекса общего психологического самочувствия показали статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем до лечения [15]. Это исследование также выявило, что пациенты, не получавшие лечение, имели психологические нарушения, схожие с другими серьезными заболеваниями, например раком молочной железы, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и диабетом; лечение адалимумабом улучшило психологическое состояние до уровня, сравнимого с таковым у пациентов с бессимптомной гипертензией.

Патофизиология псориаза

Десятилетия исследований патофизиологии псориаза свидетельствуют о важности иммунной системы в патофизиологии этого заболевания. В патогенезе участвуют различные типы клеток, включая кератиноциты, натуральные Т-клетки-киллеры, плазмцитоидные дендритные клетки и макрофаги. Эти клетки секретируют цитокины, которые активируют миелоидные дендритные клетки, а активированные миелоидные дендритные клетки, в свою очередь, секретируют интерлейкин-12 (ИЛ-12) и ИЛ-23. Оба этих цитокина — неотъемлемая часть клеточного каскада патофизиологии псориаза. ИЛ-12 вызывает дифференцировку нативных Т-клеток в клетки Th1 (которые продуцируют интерферон- γ и TNF- α), а ИЛ-23 важен для пролиферации клеток Th17 и Th22. Клетки Th17 продуцируют ИЛ-17, ИЛ-22 и TNF- α [16]. При рассмо-

трениии всех этих различных молекулярных сигнальных путей предполагают, что активация пути Th17, опосредованная ИЛ-23, служит основной осью воспалительного процесса при псориазе [17].

Факт целенаправленного взаимодействия биологических препаратов со специфическими цитокинами (такими как TNF- α , ИЛ-17 или ИЛ-23) в корне изменил возможности лечения псориаза в сравнении с периодом использования иммуносупрессивной терапии, включающей традиционные противовоспалительные средства системного действия, такие как метотрексат или циклоспорин. Эта специфическая иммуномодуляция с применением биологических препаратов привела к значительному повышению как безопасности, так и эффективности терапии псориаза.

Представление о биологических препаратах и обзор небιологических препаратов системного действия для лечения псориаза

Биологические препараты — это лекарственные препараты, активный компонент которых получают из биологического источника, где он вырабатывается в микроорганизмах и клетках (человека или животных), с применением биотехнологии [18]. Биологические средства кардинально изменили лечение многих заболеваний и повысили эффективность лечения тяжелых заболеваний, таких как сахарный диабет, рак и аутоиммунные заболевания [19]. Исходя из фармакологического действия, биологические препараты в целом можно разделить на вещества с регулирующей активностью (например, рекомбинантные белки, цитокины), специфической направленной способностью (например, моноклональные антитела), вакцины и средства диагностики [20]. Большинство биологических средств для лечения псориаза относят к подкатегории моноклональных антител, продуцируемых одним клоном В-клеток, в отличие от поликлональных антител. Моноклональные антитела моноспецифичны и гомогенны [21]. За последние два десятилетия создание биологических препаратов произвело революцию в лечении псориаза. В течение этого времени было одобрено множество биологических средств для лечения псориаза, и в настоящее время еще несколько находятся в разработке [22].

До появления биологических препаратов для лечения псориаза применяли пероральные препараты системного действия, которые часто были недостаточно эффективны, имели серьезные побочные эффекты или их нельзя было принимать без ограничения по времени. Ацитретин — пероральный ретиноид, который не является иммунодепрессантом и, следовательно, безопасен для пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитом или инфекциями. При пустулезном псориазе это один из препаратов выбора. Улучшение происходит медленно, и обычно для достижения максимальной эффективности требуется 3–6 мес [23]. Еще одна характерная особенность ацитретина в дерматологии — его применение для химиопрофилактики немеланомного

рака кожи (НМРК). Низкие дозы ацитретина (менее 25 мг/день) вызывают мало побочных эффектов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Один из популярных способов применения ацитретина — его сочетание с фототерапией при резистентных случаях псориаза [23]. Ацитретин нельзя применять во время беременности, и не рекомендовано беременеть в течение 3 лет после прекращения лечения. Другие побочные эффекты включают гиперлипидемию, гепатотоксичность, миалгии и артралгии. Лабораторный контроль рекомендован каждые 3 мес [23].

Метотрексат — препарат, обладающий способностью ингибировать клеточную пролиферацию за счет снижения синтеза пуринов и пиримидинов. Он хорошо зарекомендовал себя как конкурентный ингибитор дигидрофолатредуктазы и, таким образом, предотвращает регенерацию из дигидрофолата тетрагидрофолата, играющую ключевую роль в образовании кофакторов фолиевой кислоты, необходимых для синтеза пуринов и пиримидинов *de novo*. Метотрексат успешно применялся для лечения бляшечного, каплевидного, пустулезного и эритродермического псориаза [24]. Основные побочные эффекты метотрексата включают гепатотоксичность (преимущественно в форме фиброза) и угнетение функции костного мозга [25]. Основываясь на многочисленных исследованиях, можно с уверенностью утверждать, что метотрексат при разумной дозировке и непрерывной терапии в течение 4 мес имеет показатель достижения индекса площади и тяжести псориаза (PASI) 75 примерно в 40% случаев [26]. Беременность и период лактации — абсолютные противопоказания. Среди наиболее грозных побочных эффектов основные — фиброз печени и панцитопения. Наиболее распространенные побочные эффекты — тошнота, анорексия, язвенный стоматит и диарея [26]. Лабораторный контроль рекомендован каждые 2–3 мес.

Наконец, циклоспорин — еще один препарат системного действия, который применялся при псориазе до появления биологической терапии. Циклоспорин ингибирует активацию Т-клеток путем селективного ингибирования кальциневринфосфатазы, тем самым подавляя выработку ИЛ-2. С 1997 г. он одобрен FDA для лечения псориаза. Циклоспорин имеет высокую эффективность и, как было показано, его применение на протяжении 12–16 нед приводит к положительной динамике у 80% пациентов [27]. Циклоспорин эффективен при бляшечном и генерализованном псориазе, псориазе ногтей и псориатическом артрите, и общеизвестно, что он быстро купирует эритродермический псориаз. Побочные эффекты включают нефро- и нейротоксичность, гипертонию, гиперлипидемию. С учетом этих побочных эффектов каждые 1–2 мес рекомендовано проводить лабораторный мониторинг и физикальное обследование [28].

Обзор биологической терапии при псориазе

Факт целенаправленного взаимодействия биологических препаратов со специфическими цитокинами (такими как TNF- α , ИЛ-17 или ИЛ-23) ради-

кально изменил возможности лечения псориаза, в отличие от периода неспецифической иммуносупрессии и вероятных тяжелых побочных эффектов, вызванных рассмотренными выше традиционными пероральными препаратами. Биологическая терапия — принципиально новая стратегия таргетной иммуномодуляции, которая привела к значительному повышению как безопасности, так и эффективности лечения. В настоящее время более десяти биологических средств для лечения псориаза одобрены FDA, при этом в разработке находятся еще несколько. Учитывая многочисленные возможности, лечение псориаза биологическими препаратами считается одновременно и искусством, и наукой. Биологические средства для лечения псориаза классифицируют согласно цитокину, который они блокируют. К ним относят блокаторы TNF- α , блокаторы интерлейкина ИЛ-17, блокатор ИЛ-12/23 и блокаторы ИЛ-23. Большое количество биологических препаратов одобрены FDA для лечения других заболеваний, помимо псориаза, и многие средства одобрены FDA для лечения псориатического артрита. Каждый биопрепарат обладает специфичным механизмом действия, но даже и традиционные средства в современных терапевтических условиях по-прежнему можно использовать.

Например, этанерцепт, одобренный FDA для лечения псориаза в 2004 г., больше не может считаться препаратом первой линии из-за его умеренной эффективности. Но важно помнить, что у этанерцепта один из лучших «гериатрических» профилей, по данным FDA, свидетельствующим о его безопасности у пожилых пациентов. В инструкции по применению указано, что риск для пожилых пациентов практически такой же, как и для более молодых пациентов. В инструкциях других биопрепаратов либо заявлено противоположное (то есть пожилые пациенты подвержены большему риску, чем более молодые, например для адалимумаба), либо нет гериатрических профилей в связи с отсутствием данных в этой популяции.

Еще один пример — цертолизумаба пэгол (CER), для которого имеется информация о применении пациентами на протяжении 20 лет и о котором можно легко забыть, полагая, что он менее эффективен, чем новые биологические препараты. На самом деле уровень эффективности PASI 75 для цертолизумаба пэгола приближается к таковому для более новых классов блокаторов ИЛ-17. Более того, поскольку он относится к биологическим препаратам, ингибирующим TNF- α , его эффективность при псориатическом артрите — одна из лучших, с которой не могут сравниться последние блокаторы ИЛ-23. К тому же, будучи биологическим препаратом, ингибирующим TNF- α , он фактически может использоваться для терапии воспалительных заболеваний кишечника, что служит одним из официальных показаний FDA. Также, по имеющимся данным, применение цертолизумаба пэгола безопасно у беременных и кормящих грудью пациенток [29, 30].

Наконец, кто-то может сбрасывать со счетов тилдракизумаб[®] (TIL) как просто еще один блокатор ИЛ-23 с более медленным началом действия и отсутствием дополнительных преимуществ в клинической эффективности. Однако при внимательном рассмотрении тилдракизумаб[®] — единственный биологический препарат, который гарантированно покрывается частью медицин-