

Применение гуселькумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики

Некрасова Н.В.¹, Боровиков Ю.Е.¹, Задоркина Т.Г.¹, Некрасова П.В.²

¹ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград;

²Центр экстренной медицинской помощи им. Т. Марчиняка, Вроцлав, Польша

¹Россия, 236006, Калининград, ул. Барнаульская, 6; ²Республика Польша, 54-049, Вроцлав, ул. генерала Августа Эмиля Фильдорфа, 2

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, развивающееся у больных псориазом. Гуселькумаб – генно-инженерный биологический препарат, ингибитор интерлейкина 23, показавший эффективность в терапии бляшечного псориаза и ПсА.

Цель исследования – оценка эффективности лечения гуселькумабом больных ПсА.

Паценты и методы. В исследование включено 16 пациентов с ПсА. Все пациенты получали гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно на неделях 0, 4, 12, 20. Оценка активности заболевания и эффективности лечения осуществлялась на неделях 0, 12 и 24 с применением индексов активности DAS28, ASDAS, BASDAI, DAPSA, индекса распространенности и тяжести псориаза – PASI.

Результаты и обсуждение. В ходе лечения у больных ПсА наблюдались выраженная положительная динамика индексов активности заболевания и улучшение состояния кожи. Если до начала лечения гуселькумабом среднее значение индекса DAS28 составляло $4,26 \pm 0,64$, DAPSA – $37,94 \pm 9,45$, ASDAS – $2,7 \pm 0,65$ и BASDAI – $5,49 \pm 1,39$, то через 12 нед произошло снижение этих показателей до $3,03 \pm 0,49$; $17,06 \pm 4,58$; $1,64 \pm 0,33$ и $3,48 \pm 0,66$ соответственно, а через 24 нед (после 4-й инъекций) – уже до $2,32 \pm 0,18$; $11,31 \pm 2,18$; $1,22 \pm 0,27$ и $2,62 \pm 0,78$ соответственно ($p < 0,05$ для всех случаев). До начала лечения среднее значение индекса PASI достигало $30,99 \pm 15,43$, через 12 нед – $4,55 \pm 4,82$ и через 24 нед – $1,05 \pm 1,46$ ($p < 0,05$). На фоне лечения отмечено значительное улучшение основных проявлений заболевания: регресс периферического артрита, спондилита и кожных высыпаний.

На протяжении 24 нед исследования переносимость терапии была хорошей, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. **Заключение.** Данные, полученные в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности гуселькумаба при лечении ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; биологическая терапия; гуселькумаб.

Контакты: Наталья Васильевна Некрасова; nekrasova.koenig@yandex.ru

Для ссылки: Некрасова НВ, Боровиков ЮЕ, Задоркина ТГ, Некрасова ПВ. Применение гуселькумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики. Современная ревматология. 2021;15(6):91–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-91-94

The use of guselkumab in psoriatic arthritis: evidence from real clinical practice

Nekrasova N.V.¹, Borovikov Yu.E.¹, Zadorkina T.G.¹, Nekrasova P.V.²

¹Kaliningrad Regional Center of Specialized Types of Medical Care, Kaliningrad;

²T.Marciniak Hospital Emergency Medicine Center, Wroclaw

¹6, Barnaulskaya street, Kaliningrad 236006, Russia; ²2, General August Emil Fieldorfa street, Wroclaw 54-049, Poland

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, spine and entheses from the group of spondyloarthritis that develops in patients with psoriasis. Guselkumab is a biologic disease-modifying antirheumatic drug, an inhibitor of interleukin 23, which has been shown to be effective in the treatment of plaque psoriasis and PsA.

Objective: to evaluate the effectiveness of guselkumab treatment in PsA patients.

Patients and methods. The study included 16 patients with PsA. All patients received 100 mg of guselkumab subcutaneously at weeks 0, 4, 12, 20. Disease activity and treatment efficacy were assessed at weeks 0, 12 and 24 using the DAS28, ASDAS, BASDAI, DAPSA activity indices, the index of the extent and severity of psoriasis PASI.

Results and discussion. During treatment, patients with PsA showed a pronounced positive dynamics of the indices of disease activity and an improvement in the skin condition. Before the treatment with guselkumab, the mean value of the DAS28 index was 4.26 ± 0.64 , DAPSA – 37.94 ± 9.45 , ASDAS – 2.7 ± 0.65 , and BASDAI – 5.49 ± 1.39 , after 12 weeks of treatment these indicators decreased to 3.03 ± 0.49 ; 17.06 ± 4.58 ; 1.64 ± 0.33 and 3.48 ± 0.66 , respectively, and after 24 weeks (after the 4th injection) – to 2.32 ± 0.18 ; 11.31 ± 2.18 ; 1.22 ± 0.27 and 2.62 ± 0.78 , respectively ($p < 0.05$ for all cases). Before treatment, the average PASI index reached 30.99 ± 15.43 , after 12 weeks – 4.55 ± 4.82 , and after 24 weeks – 1.05 ± 1.46 ($p < 0.05$). During treatment, a significant improvement in the main manifestations of the disease was noted: regression of peripheral arthritis, spondylitis, and skin rashes.

The treatment was well tolerated during the 24 weeks of the study, and no serious adverse events were reported.

Conclusion. The data from real clinical practice indicate that guselkumab is highly effective and safe in the treatment of PsA.

Key words: psoriatic arthritis; biological therapy; guselkumab.

Contact: Nataliya Vasilievna Nekrasova; nekrasova.koenig@yandex.ru

For reference: Nekrasova NV, Borovikov YuE, Zadorkina TG, Nekrasova PV. The use of guselkumab in psoriatic arthritis: evidence from real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):91–94. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-91-94

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), преимущественно поражающее суставы и энтезисы и развивающееся у больных псориазом. В соответствии с классификационными критериями, предложенными ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society), ПсА относится к периферическим СпА, облигатными признаками которых являются артрит, энтезит и дактилит. Помимо этого, могут вовлекаться позвоночник (спондилит) и крестцово-подвздошные суставы (сакроилиит). Для ПсА характерно неуклонно прогрессирующее течение, которое в совокупности с поражением кожи оказывает негативное влияние на все аспекты качества жизни [1].

ПсА выявляется у каждого 5-го пациента, страдающего псориазом [2]. В связи с тем, что у 40% больных ПсА развивается эрозивный артрит, своевременное назначение терапии на его ранних стадиях имеет принципиальное значение для улучшения прогноза заболевания [3].

Длительное время основой лечения ПсА являлись синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), эффективность которых в отношении достижения полной ремиссии заболевания в большинстве случаев была недостаточной. Проведенная нами оценка эффективности применения сБПВП у 73 пациентов с ПсА показала, что через 6,3±2,1 года на фоне такой терапии только в 17% случаев была достигнута ремиссия по индексу DAS28 (Disease Activity Score), тогда как высыпания на коже сохранялись у 88% больных. Из них 58 (79%) пациентов получали метотрексат (МТ) в средней дозе 17,4±6,2 мг/нед, 7 (10%) – сульфасалазин (СС) 2,0 г/сут, еще 7 (10%) – лефлуномид 20 мг/сут и 1 больной находился на комбинированной терапии МТ 10 мг/нед и СС 3,0 г/сут. В связи с этим внедрение более эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) представляется новым важным этапом в терапии ПсА.

Гуселькумаб – человеческое моноклональное антитело, которое избирательно связывается с интерлейкином (ИЛ) 23 и ингибирует его взаимодействие со специфическими рецепторами. Препарат подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов. Показаниями для его назначения у взрослых являются бляшечный псориаз средней и тяжелой степени и активный ПсА, при котором он может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с сБПВП (в частности, с МТ). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы, проведенном в 118 центрах 13 стран Азии, Европы и Северной Америки (DISCOVER-2) и основанном на наблюдении за 741 пациентом с активным ПсА на протяжении 24 нед лечения гуселькумабом, продемонстрированы его эффективность и приемлемый профиль безопасности у больных, ранее не получавших ГИБП [4]. В группе активного лечения у существенно большего числа пациентов отмечены улучшения симптомов ПсА, разрешение проявлений энтезита и/или дактилита, чем группе плацебо.

Результаты обсервационного исследования с участием 23 пациентов с ранним ПсА, проведенного в дерматологических и ревматологических клиниках двух итальянских медицинских центров, также показали эффективность и безопасность гуселькумаба у больных с аксиальными и периферическими симптомами данного заболевания [5].

Препарат гуселькумаб (Тремфея) был зарегистрирован в Российской Федерации в августе 2019 г. для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная терапия. В апреле 2021 г. Минздрав России одобрил применение препарата у взрослых с ПсА.

Цель исследования – оценить эффективность гуселькумаба при ПсА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В исследование было включено 16 больных с ПсА, соответствовавших критериям CASPAR (Classification criteria for psoriatic arthritis) [6], наблюдавшихся в ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», который оказывает специализированную амбулаторную и стационарную помощь по дерматовенерологии и ревматологии. Большинство пациентов (62,5%) составляли мужчины, средний возраст – 42,5±10,25 года, средняя продолжительность ПсА – 7,8±5,6 года. У всех больных кожная симптоматика предшествовала развитию ПсА, который возник в среднем через 3,4±1,2 года после появления псориаза кожи. Клинические проявления ПсА характеризовались наличием полиартрита, энтезита, дактилита и спондилита. У всех лиц, включенных в исследование, выявлялась псориатическая ониходистрофия (симптом «наперстка», «масляного пятна», онихолизис, подногтевой гиперкератоз и др.).

До начала лечения гуселькумабом 12 (75%) больных в течение 1–6 лет получали МТ в дозе от 15 до 20 мг/нед с недостаточным эффектом, 4 (25%) – ГИБП: устекинумаб в течение 5 лет и наталимаб в течение 4 мес, еще 2 больным в разное время проводилась терапия ингибитором фосфоэстеразы 4 апремиластом. Все ГИБП были отменены по причине неэффективности или ускользания эффекта.

Исследование проводилось в течение 6 мес: с сентября 2020 г. по март 2021 г. Всем пациентам назначали гуселькумаб в дозе 100 мг подкожно на неделях 0, 4, 12, 20. Для определения эффективности терапии исходно, через 12 и 24 нед лечения оценивались следующие показатели: индекс DAS28 [7], ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) [8, 9], BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [10], DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis) [11], а также уровень СРБ и СОЭ. Для оценки тяжести псориаза применялся индекс распространенности и тяжести псориаза – PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [12].

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и методов описательной статистики. Для определения статистиче-

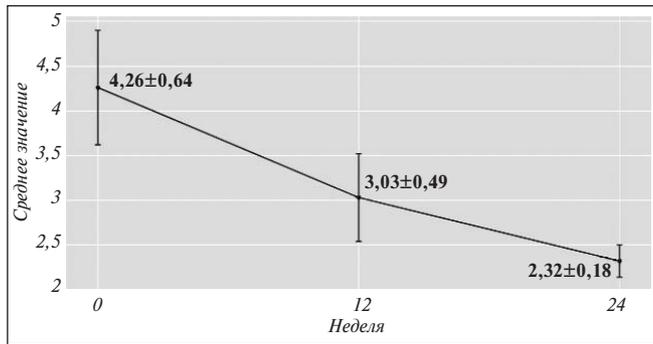


Рис. 1. Динамика индекса DAS28 через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 1. Dynamics of the DAS28 index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

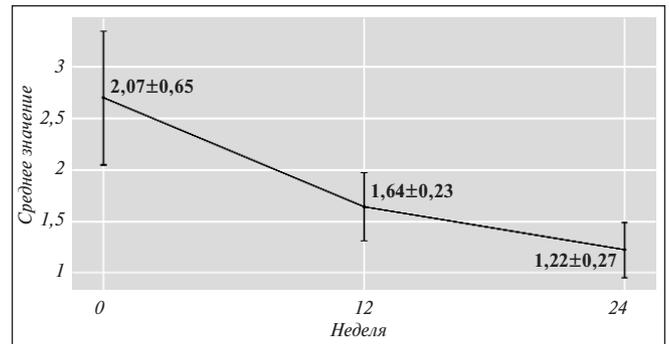


Рис. 2. Динамика индекса ASDAS-CРБ через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 2. Dynamics of the ASDAS-CRP index 12 and 24 weeks after the start of guselkumab therapy

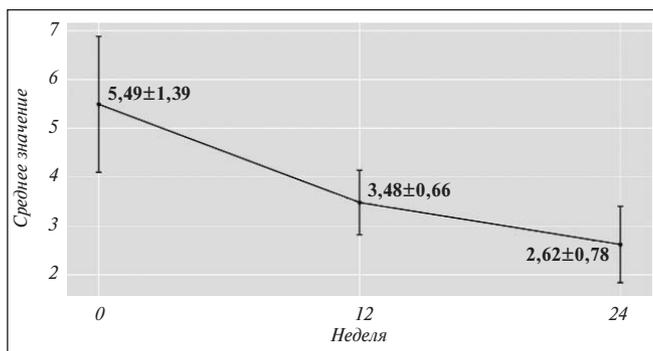


Рис. 3. Динамика индекса BASDAI через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 3. Dynamics of the BASDAI index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

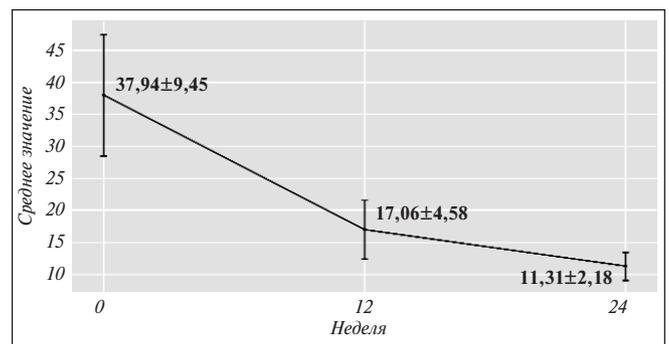


Рис. 4. Динамика индекса DAPSA через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 4. Dynamics of the DAPSA index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

ской значимости использовались t-критерий для парных сравнений и критерий Уилкоксона для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным обследования у всех пациентов выявлялась гиперхолестеринемия, у 10 (62,5%) – повышение уровня глюкозы крови. Четверть больных страдала сахарным диабетом 2-го типа, у 13 (81,3%) наблюдалось увеличение индекса массы тела (от 26,6 до 41,4 кг/м²). У 7 из 13 пациентов диагностировано ожирение: у 6 – 1-й степени и у 1 – 3-й степени, остальные больные имели избыточную массу тела.

Динамика индексов DAS28, DAPSA, ASDAS-CРБ, BASDAI через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом представлена на рис. 1–4. До начала лечения среднее значение индекса DAS28 составляло $4,26 \pm 0,64$, DAPSA – $37,94 \pm 9,45$, ASDAS-CРБ – $2,7 \pm 0,65$ и BASDAI – $5,49 \pm 1,39$. Через 12 и 24 нед: $3,03 \pm 0,49$ и $2,32 \pm 0,18$; $17,06 \pm 4,58$ и $11,31 \pm 2,18$; $1,64 \pm 0,23$ и $1,22 \pm 0,27$; $3,48 \pm 0,66$ и $2,62 \pm 0,78$ соответственно ($p < 0,05$ для всех случаев).

Исходно у 3 (18,8%) пациентов отмечалась высокая активность ПСА по индексу DAS28, у 13 (81,2%) – умеренная. Через 12 нед терапии в 62,5% случаев была достигнута низкая активность заболевания, в 37,5% – умеренная. Через 24 нед количество больных с низкой активностью составило 75%, у четверти наступила ремиссия.

Все пациенты на момент включения в исследование имели высокую активность по DAPSA, которая через 12 нед терапии сохранялась у большинства (81,2%) из них. Через 24 нед у всех больных определена низкая активность заболевания по данному индексу.

Исходно очень высокая активность по ASDAS-CРБ выявлена у 12,5% пациентов, высокая – у 62,5% и низкая – у 25%. Через 12 нед лечения гуселькумабом количество пациентов, достигших неактивного состояния, по ASDAS-CРБ, составило 25% и низкой активности – 68,8%, у 1 больного сохранялась высокая активность. Через 24 нед большинство (81,3%) пациентов достигли низкой активности по ASDAS-CРБ.

На момент начала лечения гуселькумабом у 13 (81,2%) больных выявлялась высокая активность по индексу BASDAI. Через 12 нед у всех пациентов индекс BASDAI был < 4 , что соответствовало низкой активности. На протяжении следующих 12 нед сохранялась положительная динамика.

До начала лечения среднее значение индекса PASI составило $30,99 \pm 15,43$, через 12 и 24 нед – $4,55 \pm 4,82$ и $1,05 \pm 1,46$ соответственно ($p < 0,05$; рис. 5). У 2 пациентов, ранее получавших устекинумаб и апремиласт, через 12 нед отмечено полное очищение кожи от псориаза (ответ по PASI достиг 100%).

Серьезных нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии гуселькумабом не зарегистрировано. Местных реакций в области инъекций не отмечено. Не было случаев обостре-

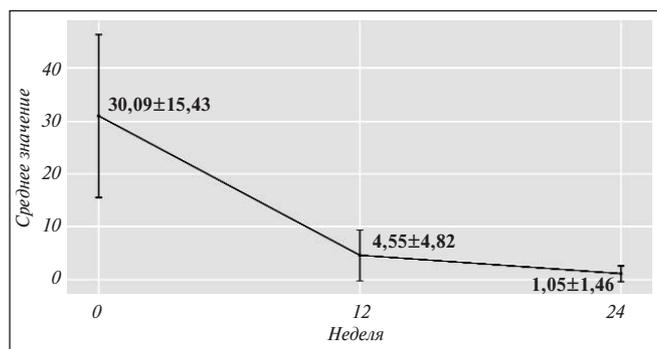


Рис. 5. Динамика индекса PASI через 12 и 24 нед после начала терапии гуселькумабом

Fig. 5. Dynamics of the PASI index 12 and 24 weeks after the start of therapy with guselkumab

ния сопутствующих заболеваний. В ходе наблюдения 6 пациентов перенесли новую коронавирусную инфекцию — COVID-19. Из них у 4 она протекала в легкой форме, у 2 была диагностирована пневмония средней степени тяжести без дыхательной недостаточности. Лечение было возобновлено после получения отрицательных ПЦР-тестов. Обост-

рения кожного или суставного процесса на фоне отмены лечения гуселькумабом не выявлено.

Таким образом, терапия гуселькумабом привела к значительному снижению индексов активности ПСА, отражающих как активность периферического артрита, так и спондилита.

Обсуждение. Полученные результаты в целом сопоставимы с ранее опубликованными данными об эффективности гуселькумаба у больных ПСА [13]. На фоне лечения наблюдалось значительное улучшение основных проявлений заболевания: регресс периферического артрита, спондилита и кожных высыпаний.

Проведенное исследование показало высокую эффективность гуселькумаба при ПСА, в том числе у больных, имевших опыт применения других ГИБП и таргетных сБПВП. На протяжении 6 мес наблюдения переносимость терапии была хорошей, серьезных НЯ не зарегистрировано. Представляются актуальными данные об отсутствии тяжелого течения COVID-19 у больных, применявших данный препарат.

Заключение. Результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности гуселькумаба при лечении ПСА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):650-9. [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):650-9. (In Russ.)].
2. Ritchlin C, Colbert R, Gladman D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-70. doi: 10.1056/NEJMra1505557.
3. Hoekstra A, Naher H, Lorenz HM. Psoriatic arthritis: a review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 May;8(5):332-9. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07334.x. Epub 2009 Dec 11.
4. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb A, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
5. Megna M, Fabbrocini G, Cinelli E, et al. Guselkumab in moderate to severe psoriasis in routine clinical care; an Italian 44-week real-life experience. *J Dermatolog Treat*. 2020 Aug 4;1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1800577. Online ahead of print.
6. Taylor WJ, Gladman DD, Helliwell PS et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
7. Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):24-35. doi: 10.1002/art.11417.
8. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
9. Machado PM, Landewe R, van der Heijde D. Assessment of SpondyloArthritis international S. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018 Oct;77(10):1539-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184. Epub 2018 Feb 16.
10. Garret SL, Jenkinson TR, Whitelock HC, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2286-91.
11. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):811-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507. Epub 2015 Aug 12.
12. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44. doi: 10.1159/000250839.
13. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. use of IL-23 Inhibitors for the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Mar;22(2):173-92. doi: 10.1007/s40257-020-00578-0.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.10.2021/27.11.2021/30.11.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Янссен». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Janssen. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Некрасова Н.В. ORCID 0000-0002-2700-1690

Боровиков Ю.Е. ORCID 0000-0003-4712-5225

Задоркина Т.Г. ORCID 0000-0002-2905-2635

Некрасова П.В. ORCID 0000-0002-8795-6894