

В.В. Диденко, Г.А. Калашник, Ю.Ю. Карпенко, Е.Н. Харламова*

ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России,
кафедра госпитальной терапии и эндокринологии, Воронеж, Россия

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ И СЕКУКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

V.V. Didenko, G.A. Kalashnik, Ju.Ju. Karpenko, E.N. Harlamova*

State Budgetary Educational Institution of High Professional Education «Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh, Russia

Description of the Clinical Case of Adalimumab and Secukinumab Therapy of a Patient with Psoriatic Arthritis

Резюме

В данной статье рассмотрена актуальность лечения псориатического артрита генно-инженерными препаратами (адалимумабом и секукину-
мабом), а также проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки, получавшей данную терапию.

Ключевые слова: Псориатический артрит, генно-инженерная терапия, адалимумаб, секукинумаб

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 19.12.2020 г.

Принята к публикации 26.02.2021 г.

Для цитирования: Диденко В.В., Калашник Г.А., Карпенко Ю.Ю. и др. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ И СЕКУКИНУМАБОМ ПАЦИЕНТКИ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 225-228. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-225-228

Abstract

This article considers the relevance of treating psoriatic arthritis with genetically engineered drugs such as adalimumab and secukinumab. Also, it conducts retrospective analysis of the medical history of the patient, who had this therapy.

Key words: psoriatic arthritis, genetically engineered drugs, adalimumab, secukinumab

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 19.12.2020

Accepted for publication on 26.02.2021

For citation: Didenko V.V., Kalashnik G.A., Karpenko Ju.Ju. et al. Description of the Clinical Case of Adalimumab and Secukinumab Therapy of a Patient with Psoriatic Arthritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 225-228. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-225-228

АДА — адалимумаб, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИЛ — интерлейкин, ЛФ — лефлуномид, МТ — метотрексат, ПсА — псориатический артрит, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа

*Контакты: Евгения Николаевна Харламова, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru

*Contacts: Evgenija N. Harlamova, e-mail: evgenya.harlamova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

Введение

В настоящее время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) занимают важную роль в лечении ревматологических заболеваний, особенно когда речь идёт о тяжёлых пациентах, плохо поддающихся классической терапии базисными противовоспалительными средствами. Псориатический артрит (ПсА) является сложным иммуновоспалительным заболеванием, при котором поражаются позвоночник, суставы и энтезисы [1]. Значительно ухудшает качество жизни таких пациентов и то, что зачастую у одного человека может наблюдаться несколько иммуновоспалительных заболеваний, например, по данным литературы, ПсА наблюдается примерно у 30% больных с псориазом. Объясняется это тем, что при данных патологиях выявляют похожие генетические и иммунологические факторы развития, а именно генетический полиморфизм интерлейкина (ИЛ) 23R, который определяет сигнальный ИЛ 12/23-путь иммунопатогенеза. Та же причина лежит и в основе того, что ПсА и псориаз могут сочетаться со многими другими иммуновоспалительными заболеваниями, в частности, с воспалительными заболеваниями кишечника, и таким образом, ухудшать качество жизни больных и прогноз как для труда, так и для жизни. Наряду с поздним выявлением и некорректной терапией, всё это приводит к высокому уровню инвалидности среди таких пациентов [2]. Широкое применение в лечении ПсА нашли ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [3], однако, как отмечалось выше, при ПсА в процесс зачастую вовлекаются энтезисы. Известно, что в развитии энтезитов решающую роль играет активация оси ИЛ 23/ИЛ 17. Стоит отметить, что энтезиты определенных локализаций, например, энтезит пяточной области, серьезно ограничивает двигательную активность, а терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами при данных состояниях показала свою неэффективность. В таких случаях успешно применяется ингибитор ИЛ 17 А — секукинумаб [4]. Что касается ингибиторов ФНО- α , следует упомянуть об иммуногенности — свойстве влияющих на иммунный ответ белков, проявляющемся в образовании антител к препарату (АТП) и/или иммунных комплексов. Отмечается снижение иммуногенности при комбинированной терапии ингибиторами ФНО- α и метотрексатом (МТ) в сравнении с монотерапией ГИБП, притом назначение терапевтической дозы МТ позволяло в большей степени уменьшить частоту образования антител к ингибиторам ФНО- α . Если говорить конкретно об адалимумабе (АДА), то в ряде исследований иммуногенность против АДА наблюдалась в ранние сроки лечения: в 67% случаев у пациентов, позитивных по АТП, возникала в первые 280 недель терапии [5].

Цель

Оценить эффективность проводимой терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентки с псориатическим артритом.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентки, а также наблюдение за ней на базе кабинета генно-инженерной биологической терапии ревматологического центра Воронежской Областной Клинической Больницы № 1 (БУЗ ВО ВОКБ № 1).

Больная К, 22 года, находилась на амбулаторном приеме в ревматологическом центре ВОКБ № 1 с диагнозом: Псориатический артрит, хронический асимметричный полиартрит суставов кистей, Rg ст. 1-2; стоп, Rg ст. 2; эрозивный, двусторонний сакроилиит, Rg ст. 2 слева, 1-2 справа; коксартроз, Rg ст.1; артрит, вторичный артроз локтевого сустава справа, Rg ст. 2-3; сгибательная контрактура правого локтевого сустава, активность 2-3 на ГИБП (адалимумаб). Функциональные нарушения 2-3. Псориаз, ремиссия.

Предъявляла жалобы на постоянные боли во всех суставах, онемение пальцев кистей, стоп, отеки 1, 3 левых пястно-фаланговых суставов, боли в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, невозможность передвижения без посторонней помощи, утреннюю скованность, не проходящую без приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). На момент осмотра самостоятельно передвигалась с трудом.

Из анамнеза заболевания выяснено, что считает себя больной с 2013г., когда появились первые симптомы заболевания. Псориазом болеет с 2012г. В ноябре 2012г. выставлен диагноз «Ювенильный хронический (псориатический) олигоартрит». До 18 лет регулярно проходила стационарное лечение в БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1». С 2012г. по 2016г. получала метотрексат (МТ) в дозе 15 мг в неделю. Выраженное ухудшение отмечает с января 2017г., когда усилились боли и припухание в суставах, появилась выраженная утренняя скованность. Прием НПВП не снижал активность заболевания, сохранялся выраженный болевой синдром и нарушение функции суставов. В марте 2017г., в связи с непереносимостью МТ (выраженная тошнота, рвота после приема), была переведена на лефлуномид (ЛФ) в дозе 20 мг в сутки. В апреле 2017г. к лечению был добавлен сульфасалазин (СФ) в дозе 2 г в сутки. С 9 по 18 октября 2017г. находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ ВО ВОКБ № 1. Рекомендовано направление больной на комиссию по отбору на лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). 28.11.2017г. по решению врачебной комиссии БУЗ ВО ВОКБ № 1, учитывая высокую активность псориатического артрита, неэффективность ранее проводимой базисной терапии (МТ, ЛФ, СФ), наличие генерализованной энтезопатии, пациентке назначен адалимумаб (АДА) в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно. Лечение скорректировано: АДА 40мг 1раз в 2 недели, СФ 2,0г/сут до первого введения препарата АДА, ЛФ 20мг/сут длительно. В феврале 2018г. на консультации у ревматолога пациентка предъявляла жалобы на отсутствие положительного эффекта от

АДА. В мае, июле, сентябре на плановых амбулаторных приемах больная так же не отмечала положительной динамики от проводимой терапии.

Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное. На коже множественные татуировки, псориазические высыпания волосистой части головы. При аускультации легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 15 в мин. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений 68 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул регулярный, оформленный. Дизурических явлений нет. Status localis: боли при пальпации и умеренная деформация лучезапястных суставов, припухлость 1, 2 пястно-фалангового сустава справа. Движения в лучезапястных суставах ограничены. Положительный симптом поперечного сжатия кистей и стоп. Пальпация локтя справа болезненна. Боли при пальпации крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон. Сгибательная контрактура правого локтя до 30 градусов. Сгибание в правом локте также ограничено. Объем движений в позвоночнике, в тазобедренных суставах в полном объеме. На левой стопе болезненны и молоточнообразно деформированы 4 и 5 палец, больно встать на носки. Ахилловы сухожилия припухшие, болезненные при пальпации.

Пациентке рекомендовано направление на врачебную комиссию для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. 09.10.2018г. была проведена комиссия БУЗ ВО ВОКБ № 1. С учетом высокой активности процесса, неэффективностью лечения АДА в дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 недели и базисными препаратами (МТ, ЛФ, СФ) рекомендован перевод пациентки на препарат группы ингибиторов интерлейкина 17 — секукинумаб по схеме 150 мг п/к 1 раз в месяц, (включая инициацию препарата по схеме 150 мг п/к 0-1-2-3-4 неделя). 09.01.2019г. — инициация секукинумаба 150 мг п/к 1 раз в неделю.

03.10.2019г. пациентка К. находилась на амбулаторном приеме в ревматологическом центре ВОКБ № 1 для оценки эффективности проводимой терапии секукинумабом. Больная отмечает стабильное самочувствие, утреннюю скованность в течение 5-10 минут, болезненность в области тазобедренных суставов при физической нагрузке, при смене погоды, больше слева, периодическое онемение в шее по утрам. Объективный осмотр: состояние удовлетворительное. Передвигается самостоятельно, без опоры. Пальпация локтевого сустава справа, крестцово-подвздошного сочленения слева болезненна. Остальные суставы безболезненные. Сгибательная контрактура правого локтя до 30 градусов. Сгибание в правом локте также ограничено. На левой стопе молоточнообразно деформированы 4 и 5 пальцы. Ахилловы сухожилия безболезненны с обеих сторон, не припухшие. В анализах крови от 30 сентября 2019 г: гемоглобин 130 г/л (120-140г/л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 6 мм/час (0-11мм/час), С-реактивный белок (СРБ) 2,26 мг/л (0-5 мг/л). Рекомендовано продолжить проводимую терапию.

Обсуждение

В данном клиническом случае была выбрана тактика замены генно-инженерного биологического препарата из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа — адалимумаба на ингибитор интерлейкина 17 — секукинумаб. В результате проводимой терапии у пациентки наблюдается положительная динамика. В клинической картине — стабильное самочувствие, утренняя скованность в течение 5-10 минут, уменьшилась выраженность периферического артрита, увеличился объем движений в позвоночнике, болезненность в области тазобедренных суставов при физической нагрузке, при смене погоды, больше слева, периодическое онемение в шее по утрам, псориазических высыпаний на момент осмотра нет. Число болезненных суставов (ЧБС) снизилось с 6 до 1, число припухших суставов (ЧПС) с 4 до 1, отмечается уменьшение индекса активности заболевания (Disease Activity Score 28 — DAS 28) — с 5,3 баллов до 2,2 (что соответствует низкой активности заболевания). Нормализовались лабораторные показатели: СОЭ — с 48 мм/час (03.09.2018) до 6 мм/ч (30.09.2019), СРБ — с 11,9 мг/л (03.09.2018) до 2,26 мг/л (30.09.2019). Наблюдался эффективный и быстрый ответ на терапию: уже после первой инъекции секукинумаба пациентка почувствовала улучшение (в течение последующей недели не принимала НПВП). Быстрый ответ на терапию у данной больной совпадает с данными рандомизированных контролируемых исследований [6]. Следует подчеркнуть, за 10 месяцев лечения у пациентки не наблюдалось неблагоприятных реакций, которые бы потребовали прерывания терапии. Отсутствие эффекта на терапию ингибитором ФНО- α адалимумабом может быть связано как с первичной, так и с вторичной неэффективностью [7]. Факторами риска первичной неэффективности являются: женский пол, превалирование других воспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, фармакокинетические особенности препарата, генетическая предрасположенность. Среди механизмов вторичной неэффективности лежит иммуногенность, которая зависит от состояния иммунной системы организма. В связи с непереносимостью МТ у данной пациентки не представлялось возможным назначение комбинированной терапии МТ+и-ФНО- α , при этом стоит отметить, что четко показанная способность метотрексата препятствовать образованию АТП не выявлена у лефлуномида, что косвенно подтверждается в данном случае в виде отсутствия эффекта от комбинированной терапии ЛЕФ+АДА. Учитывая анамнез пациентки, молодой возраст, высокую активность заболевания, а также наличие энтезитов, было принято решение перевести её не на другой препарат из группы и-ФНО- α , а на препарат из группы ингибиторов ИЛ 17. Данная тактика имела положительный результат: активность заболевания снизилась, качество жизни пациентки значительно улучшилось, трудоспособность восстановилась. Секукинумаб демонстрирует благоприятный профиль безопасности как в реальной клинической практике у больных псориазическим артритом, так и в клинических исследованиях. По данным научной литературы у пациентов с ПсА секукинумаб обеспечивает

быстрое наступление клинического эффекта уже после первой недели лечения, препятствует прогрессии структурных повреждений суставов, способствует активному регрессу энтезитов [8].

Выводы

Таким образом, можно говорить о соблюдении золотого правила в современной ревматологии «*treat to target*» — лечении до достижения цели, что и было продемонстрировано на примере данного наблюдения. Представленный клинический случай показывает высокую клиническую эффективность препарата секукинумаб в терапии больной с тяжелым течением ПсА, резистентным к стандартным методам терапии базисными препаратами и неэффективностью моноклональных антител к ФНО- α . Результаты данного клинического случая свидетельствуют о положительном влиянии секукинумаба на основные проявления ПсА: артрит, энтезит, дактилит, функциональные способности, кожные проявления. Важным условием развития такой стратегии лечения — своевременная реакция на неэффективность проводимой терапии, получение информации об иммуногенности различных ингибиторов ФНО- α и совершенствование тест-систем для определения концентрации препарата и антител к препарату (АТП) и/или иммунных комплексов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Диденко В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9169-8894>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных
Калашник Г.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4585-5139>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных
Харламова Е.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных
Карпенко Ю.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): обоснование и написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Didenko V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9169-8894>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data

Kalashnik G.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4585-5139>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data

Harlamova E.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>): concept and design development, collection, analysis and interpretation of data

Karpenko Ju.Ju. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4757-2738>): substantiation and writing of the manuscript, review of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication

Список литературы / References:

1. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>. (дата обращения: 10.12.2020).
2. 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 сочетанной иммуновоспалительной патологией (псориазом, псориатическим артритом, болезнью Крона). Современная ревматология. 2018; 12(3): 4-18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18.

Nasonov E.L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. 2017.

[Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>. (Date of the application: 10.12.2020). [In Russian].

3. Корецкая Т.С., Карпенко Ю.Ю. Описание клинического случая терапии цертолизумабом пегол беременной пациентки с псориатическим артритом. Материалы I межвузовской научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках практической подготовки ординаторов: «Молодежь, Наука, Медицина», 2018; 1: 70-73. Koretskaya T.S., Karpenko Yu.Yu. Description of a clinical case of certolizumab pegol therapy in a pregnant patient with psoriatic arthritis. Materials of the I interuniversity scientific and practical conference on the results of research work performed in the framework of practical training of residents: «Youth, Science, Medicine». 2018; 1: 70-73. [In Russian].
4. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В. Успешное применение ингибитора интерлейкина 17 (секукинумаба) в лечении изолированного деструктивного энтезита при псориатическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(5): 667-670. doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670. Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V. Successful use of an interleukin 17 inhibitor (secukinumab) in the treatment of isolated destructive enthesitis in psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018; 56(5): 667-670. doi: 10.14412/1995-4484-2018-667-670. [In Russian].
5. Чичасова Н.В. Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α . Современная ревматология. 2015; 9(4): 4-12. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-4-12. Chichasova N.V. Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2015; 9(4): 4-12. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-4-12. [In Russian].
6. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 FUTURE 2 study. Rheumatology (Oxford). 2017 Nov 1; 56(11): 1993-2003. doi: 10.1093/rheumatology/kex301.
7. Нурияхметова Т.Ю., Абдулганиева Д.И. Неэффективность терапии ингибиторами фактора некроза опухоли- α и возможные пути ее преодоления. Практическая медицина. 2018; (7-2): 72-80. Nuriakhmetova T.Yu., Abduganieva D.I. Inefficacy of tumor necrosis factor α inhibitors and potential options for its overcoming. Practical Medicine. 2018; (7-2): 72-80. [In Russian].
8. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 386 (9999): 1137-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5.