

СЪВРЕМЕННА ТЕРАПИЯ ЗА ПСОРИАЗИС

Биологични медикаменти

ПСОРИАЗИС ВУЛГАРИС Е ХРОНИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ, което основно засяга кожата и ставите. Псориатичен артрит се среща при 30-40% от пациентите. Характерни кожни промени при псориазиса са еритемни плаки покрити със сребристо-бели сквами. Заболяването е социалнозначимо. Съвременната терапия на псориазис е с биологични медикаменти. Най-новите биологични медикаменти за лечение на псориазис са IL-23 инхибиторите.



г-р Бисера
Котевска
Трифунова, гм,
г-р Биляна
Илковска, гм

Аджибадем Сити кли-
ник Токуда болница,
гр. София

ключови думи

псориазис,
псориатичен
артрит,
биологични
медикаменти,
IL-23 инхибитори,
IL-17 инхибитори

Псориазис вулгарис е често срещано, хронично, имуномедицирано възпалително заболяване което има кожни и системни прояви. В световен мащаб от псориазис страдат около 1-3% от населението^[1]. В България статистиката показва, че около 150 000 души са засегнати от заболяването. Първите прояви на заболяването обикновено започват между 15-25-годишна възраст. Засягат се еднакво и двата пола, заболяването се среща при всички раси и може да се отключи още от ранна детска възраст.

Причините за поява на заболяването не са напълно изяснени. Псориазисът

е с мултифакторна етиология (генетични фактори, външни фактори). Под въздействието на разнообразни провокиращи фактори: физични и механични въздействия, инфекции (бактериални, вирусни), психичен стрес, медикаменти и др., настъпва отключване за заболяването^[2].

Псориазисът е системно заболяване. Най-често със заболяването е асоцииран метаболитен синдром (хиперлипидемия, захарен диабет тип 2 и артериална хипертония)^[3]. Пациентите с псориазис два пъти по-често страдат от сърдечно-съдови заболявания и поява на атеросклеротични плаки. При тях е

значително по-висок рискът от миокарден инфаркт и инсулт^[4].

Над 30% от пациентите страдат от псориатичен артрит, като се смята, че при около 15% от тях не е диагностициран навреме^[5]. Болестта на Крон и улцерозният колит също често са асоциирани с псориазис. Тежкият псориазис засяга в голяма степен качеството на живот на пациента, като страдат социалните контакти, личните контакти, страда самочувствието на пациента. Затова тези пациенти страдат много по-често от депресия, тревожност, алкохолна зависимост.

При около 90% от пациентите се среща плакатната форма. При тази форма са налице множество еритемо-сквамозни плаки, които са симетрично разположени по лакти, колена, скалп, корем, гръб. Често са засегнати и ноктите. Нокътното засягане е предиктор, че след време ще има и ставно засягане^[6]. 80% от пациентите със ставно засягане имат и нокътни промени.

Други форми на псориазис са:

- *Инвертен псориазис* – засяга гънките и се характеризира с еритемни ерозивни плаки.
- *Гутатен псориазис* – характеризира се с множество малки дисеминирани плаки. Тази форма най-често се среща в детска възраст.
- *Пустулозен псориазис* – локализиран или генерализиран. Обривът е представен от множество малки стерилни пустули.

Хистологичните промени на псориазисната плака са акантоза, паракератоза и наличие на възпалителен инфилтрат, съставен от дермални гендритни клетки, макрофаги, Т-клетки и неутрофили. Неоваскуларизацията също е важна характеристика^[7].

Псориазисът днес се смята че е имуномедирано възпалително заболяване. Налице е продължителното възпаление, което води до неконтролирана пролиферация на кератиноцити и дисфункционална диференциация.

В патогенезата на псориазиса са включени: антимикробни пептиди, гендритни клетки, (TNF)- α , IL-23, IL-12, Th17, IL-17 и STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)^[8]. Дендритните клетки имат важна роля в началната фаза на възпалението.

Основните антимикробни пепти-

ди, които имат роля в патогенезата на псориазиса, са β -дефензини, S100 протеини и кателицидин. Те се секретират от кератиноцитите, неутрофилите и макрофагите в отговор на цитокинова стимулация. Ролята на β -дефензините в патогенезата на псориазиса не е напълно ясна. S100A7 (psoriasin), S100A8 (calgranulin A), S100A9 (calgranulin B), S100A12 (calgranulin C), и S100A15 са силно експресирани при псориазис. S100A7 (псориазин) се смята за мощен и селективен хемотаксичен възпалителен протеин за Т-клетките и неутрофилите при псориазис.

Кателицидин LL37 медуира активирането на pDCs (плазмоцитните гендритни клетки) при псориазис. Кератиноцитите, изложени на LL37 и собствена ДНК, произвеждат тип I IFN, което е свързано с развитието на псориазис. LL37, свързани с РНК, стимулират плазмоцитни гендритни клетки чрез TLR7 и LL37-РНК комплекси действат върху миелоидни гендритни клетки през TLR8. Активираните миелоидни гендритни клетки мигрират в дрениращи лимфни възли и произвеждат TNF α , IL-23 и IL-12. S1ap + моноцитите също реагират на активиране на LL37-РНК и произвеждат TNF α , IL-23 и IL-12. IL-23 и IL-12 индуцират наивни Т-клетки към Th17 и Th1 клетъчни подгрупи.

IL-17 се произвежда от Th17, Tc17, вродени лимфоидни клетки и $\gamma\delta$ Т клетки в кожата. IL-23 експресирани от дермални гендритни клетки (DCs) стимулира производството на IL-17. Произвеждат се IL-17, TNF, IL-26 и IL-29 (IFN λ 1) като автоантигени на псориазис. Тези цитокинови сигнали водят до активиране на ССААТ-свързващ протеин (C/EBP) β или δ , STAT1 и ядрен фактор кВ. Това води до ускоряване на развитието

на псориазис. IL-17 заедно с TNF потенцират транскрипцията на няколко провъзпалителни гена (напр. TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-8). Те активират миелоидните гендритни клетки (mDCs) и помагат диференциацията на Th17 клетки в кожата и дрениращите лимфни възли.

Отключващ момент в патогенезата на псориазиса при пациенти със съответна предиспозиция е активирането на Th1 и Th17 лимфоцитите. Активираните Т-клетки освобождават проинфламаторни цитокини (TNF- α , IL-17, IL-23, IFN- γ , AMPs), активизират се кератиноцитите, които произвеждат абнормно проинфламаторни медиатори. IL-23/IL-17 са ключовите цитокини в патогенезата на това заболяване.

Псориазисът е хронично заболяване, с оглед на което лечението е продължително. Лечението се определя в зависимост от тежестта на заболяването, възрастта на пациента, медикаментите, които приема, придружаващите заболявания. Тежестта на кожата форма на псориазис се определя чрез: засегнатата обща кожна повърхност – Body Surface Area (BSA), степенята на изразеност на кожните прояви (еритем, инфилтрация и десквамация) и площта на засягане на кожата по формула на Psoriasis Area Severity Index (PASI), оценка на качеството на живот – Dermatology Life Quality Index (DLQI)^[9]. Лечението при лек псориазис е с локални средства и фототерапия. При средно тежки и тежки форми се прилага системно лечение. Наличието на псориазисен артрит е много важно при избора на лечение. Метотрексат, Циклоспорин А, Неотигазон са едни от най-често прилаганите системни медикаменти. При неповлияване от тях и при

наличие на средно тежък или тежък псориазис, съвременната терапия на заболяването е с биологични медикаменти.

TNF α – IL-23 – Th17 оста играе централна роля при T-клетъчно медирания плакатен псориазис, с оглед на което целта на биологичните медикаменти е да потиснат дадена част от тази ос. Всяка година се изработват нови биологични медикаменти след като патогенезата на заболяването става по-ясна. Преди първичните цели в клиничните проучвания за изпитваните медикаменти бяха постигане на PASI 75, т.е. изчистване на 75% от тялото от псориазис. Днес основната цел на новите молекули е постигане на PASI-100, което и в практиката виждаме, че е лесно постижимо благодарение на новите лекарства.

TNF- α инхибитори

Adalimumab (Humira®) е първото рекомбинантно човешко моноклонално IgG1-антитяло, което специфично свързва и неутрализира тумор некротизиращия фактор (TNF- α). Този медикамент е одобрен за лечение на псориазис, псориаатичен артрит, ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит (болест на Бехтерева) и болестта на Крон.

Адалимумаб е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши над 4-годишна възраст. Прилага се подкожно в дози от 80 mg при първия прием, 40 mg на първата седмица и след това по 40 mg през седмица. При деца дозата е 0.8 mg/kg (до максимално 40 mg на доза). Най-често срещаните НЛР са инфекции на ГДП, главоболие, мускулно-скелетни болки, реакции на

мястото на подкожната апликация, целулит, вирусни, бактериални и кандидозни инфекции^[10].

Certolizumab pegol (Cimzia®) е рекомбинантно хуманизирано с Fab' антитяло-фрагмент срещу TNF- α . Началната доза на Cimzia при възрастни пациенти е 400 mg (прилага като 2 подкожни инжекции по 200 mg дневно) на седмици 0, 2 и 4. Медикаментът е одобрен за лечение на псориазис, псориаатичен артрит, ревматоиден артрит, анкилозираш спондилит (болест на Бехтерева), и болестта на Крон. Този медикамент е единственият биологичен препарат, който може да се прилага по време на бременност^[11].

Биологични продукти, насочени срещу p40 субединицата на IL-12/23

Ustekinumab (Stelara®) е човешко моноклонално антитяло, което специфично свързва p40 субединицата на IL-12 и IL-23. IL-23 има централна роля в патогенезата на псориазиса. Медикаментът е одобрен за лечение на плакатен псориазис и псориаатичен артрит. Началната доза е 45 mg на седмица 0, 4, 12. Пациенти с тегло над 100 kg прилагат 90 mg вместо 45 mg. Проучванията показват че Устекинумаб е с дълъг период на действие и няма загуба на ефективност в продължение на 4 години. Най-честите НЛР са назофарингит, инфекции на ГДП, главоболие, гадене, немеланомни кожни тумори^[12].

IL-17 инхибитори

Secukinumab (Cosentyx®) – е първият IL-17 инхибитор, одобрен за лечение на псориазис през 2015 г. и една година по-късно е одобрен и за лечение на псориаатичен артрит. Secukinumab е човешко моноклонално антитяло, блокиращо IL-17A IgG1. Прилага се в подкожни инжекции по 300 mg (2 пъти седмично по 150 mg) през седмица 1, 2 и 3. От седмица 4 се прилага в същата доза, по един път месечно. В сравнение с по-старите биологични лекарства, Секукинумаб има по-бързо начало на действие. Медикаментът е високоефективен и в сравнение с устекинумаб има по-високи нива на отговор PASI90 и PASI100. НЛР, които са докладвани са неутропения, кандидози, назофарингит, инфекции на ГДП, възпалителни чревни заболявания (Crohn disease), главоболие, диария^[13,14].

Ixekizumab (Taltz®) е човешко IgG4 anti-IL-17A моноклонално антитяло, блокиращо IL-17. Одобрен е за лечение на псориазис от 2016 г. В началото се инжектира подкожно по 160 mg (2 пъти по 80 mg) през първата седмица, след което по 80 mg на 2, 4, 6, 8, 10 и 12 седмица. При добро повлияване поддържащата доза е 80 mg на всяка четвърта седмица. Най-честите НЛР са неутропения, кандидози, бронхит, назофарингит, синусит, болка и зачервяване на мястото на инжектиране^[15].

Brodalumab е човешко anti-IL-17RA IgG2 моноклонално антитяло (IgG2), което е с висок афинитет към интерлевкин (IL) 17 рецептор А (IL-17R). Бродалимумаб блокира по-голяма част от IL-17 цитокините за разлика от другите два IL-17 инхибитора. Не са направени сравнителни проучвания, за да се покаже дали

той е по-ефективен от другите IL-17 инхибитори. Най-честите НЛР са: артралгия, главоболие, умора, орофарингеална болка, кандидоза, неутропения, възпалително заболяване на червата, депресия и риск от самоубийство. Този медикамент не се прилага в България^[16,17].

Bimekizumab е моноклонално анти тяло, инхибиращо както IL-17A, така и IL-17 F1. С този двоен механизъм се предполага, че медикаментът ще бъде по-ефективен. В момента има няколко текущи фаза III проучвания, изучаващи ефикасността и безопасността на медикамента при лечение на псориазис^[18].

В заключение, IL-17 инхибиторите са медикаменти с добър профил на безопасност и добра ефективност за лечение на псориазис и псориаатичен артрит. Те са средство на първи избор за лечение на псориаатичен артрит (при аксиално засягане). Не се прилагат при пациенти, които имат възпалителни чревни заболявания. IL-17 инхибиторите, които се прилагат в България са Cosentyx и Taltz.

IL-23 инхибитори

Guselkumab (Tremfya®) е единственото човешко моноклонално анти тяло IgG1 λ , насочено към p19 субединицата на IL-23. Медикаментът е одобрен за лечение на плакатен псориазис и псориаатичен артрит. Прилага се в подкожни инжекции – първата доза е 100 mg, втората доза се поставя 4 седмици след първата, след което се инжектират по 100 mg на всеки 8 седмици. Guselkumab е одобрен от FDA и EMA като първия селективен инхибитор на IL-23 за лечение на псориаатичен артрит. Най-честите НЛР са назофарингит,

инфекции на горните дихателни пътища, еритем на мястото на инжектиране, главоболие, артралгия, сърбеж и болки в гърба^[19].

Risankizumab (Skyrizi®) – е хуманизирано моноклонално анти тяло IgG1, насочено срещу p19 субединицата на IL-23. Прилага се в подкожни инжекции (2 пъти по 75 mg през първата седмица), след което в същата дозировка на 4^{та} седмица и на всеки 12 седмици. Най-честите НЛР на медикамента са назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища, главоболие, артралгия, диария и бронхит^[20].

Tildrakizumab е хуманизирано моноклонално анти тяло IgG1 κ , което свързва и инхибира p19 субединицата на IL-23. Tildrakizumab е с подобен профил на безопасност като Guselkumab, като най-чести НЛР са назофарингит, главоболие и реакция на мястото на инжектиране. Медикаментът е одобрен за употреба в Съединените щати и ЕС. В България все още не се прилага^[21].

Mirikizumab е хуманизирано IgG4 моноклонално анти тяло, насочено към p19 субединицата на IL-23. До този момент настоящите проучвания показват, че профилът на безопасност на Mirikizumab е подобен на другите IL-23 инхибитори. Най-честите нежелани събития са назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, болка на мястото на инжектиране, хипертония и диария. Медикаментът все още не е одобрен от FDA^[22].

IL-23 инхибиторите са най-новите медикаменти за лечение на псориазис. Клиничните проучвания и нашият опит показват, че медикаментите са с много добър терапевтичен отговор. IL-23 се смята за решаващ цитокин в патогенезата на псориа-



зиса, като неговата роля е да индуцира и поддържа диференциацията на Th17 клетки и Th22 клетки. IL-23 инхибиторите, които се прилагат в България, са Tremfya и Skyrizi.

Нови медикаменти за лечение на псориазис, все още изпитвани в клинични проучвания

IL36 Receptor Antagonist – IL-36 играе важна роля за активирането на неутрофили и Th17 клетки при псориазис. IL-36 е основен цитокин при пустулозен псориазис. В момента медикаментът е във фаза 2 на клинично проучване^[23].

Janus Kinase (JAK) Inhibitors – са разделени на две поколения: Тофацинитиб, Руксолитиниб и Барицитиниб принадлежат към първо поколение JAK инхибитори, а Децернотиниб и Филготиниб принадлежат към втора група. Досегашните проучвания не показват, че JAK инхибиторите са по-добри от последните биологични лекарства по отношение на ефикасността. Въпреки това JAK инхибиторите могат да бъдат включени в алгоритъма за лечение на псориазис, тъй като основното им предимство е, че се приемат перорално. Независимо от това са необходими допълнителни проучвания, които да покажат тяхната дългосрочна ефективност и безопасност^[24].

Sphingosine-1-Phosphate (S1P) Agonist – Сфингозинот е аминокалкохол и е основна част от сфинголипидите, които са клас липиди, участващи в структурата на клетъчната мем-

брана. Сфингозин-1-фосфат (S1P) е липиден медиатор. Проучванията показват, че възпрепятства растежа на кератиноцитите и има антипролиферативни и противовъзпалителни ефекти. Ponesimod (ACT-128800) е перорален селективен S1PR1 агонист, който блокира продукцията на Т-клетките от лимфоидни органи. Странични действия, които са докладвани за медикамента са лимфопения, брадикардия, диспнея, замаяност^[25].

Rho-Associated Kinase (ROCK2) Inhibitor – (ROCK) 1 и 2, са серинтреонин кинази, активирани от Rho GTPases. Проучванията показват, че приложението на селективен ROCK2 инхибитор (KD025) при здрави индивиди намалява секрецията на IL-17 и IL-21. От направените кожни биопсии се установява намаляване на дебелината на епидермиса, експресията на K16 и кожната инфилтрация на Т-клетките. В проучванията се доказва значително повишени нива на цитокина IL-10, но нивата на (TNF)-α и IL-6 не се променят^[26].

The AhR Agonist (Tapinarof) е локален препарат, който се прилага за лечение на псориазис и атопичен дерматит. Той свързва и активира AhR, лиганд-зависим транскрипционен фактор, което води до понижаване на провъзпалителните цитокини, включително интерлевкин 17, и помага за регулацията на кожната бариера^[27].

Заклучение

Псориазис вулгарис е системно заболяване, което основно засяга кожата и ставите. Лечението на заболяването зависи от тежестта на заболяването, придружаващите заболявания на пациента, дали за-

боляването е придружено от псориазичен артрит и лекарствата, които приема. Съвременната терапия на заболяването е с биологични медикаменти. В България успешно се прилагат биологични лекарства, като изборът на медикамент се определя от преценката на лекуващия дерматолог. ■

Книгопис:

- Dopytalska K., Sobolewski P., Blaszcak A. et al. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*. 2018; 56: 392–398.
- Kamiya K., Kishimoto M., Suga J. et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347.
- Grozdev I., Korman N., Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* May-Jun 2014;32:343–350.
- Masson W, Lobo M., Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther*. 2020; 37: 2017–2033.
- Villani A.P., Rouzaud M., Sevrain M., et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2015;73:242–248.
- Цанков Н., Псоризис В. Дерматология и венерология. Под редакция на Н.Б. Златков и Н.К. Цанков. Месична и флуидна, 2011, 79–84.
- Kim B., Choi J., Bo Ri Kim, et al. Histopathological Findings Are Associated with the Clinical Types of Psoriasis but Not with the Corresponding Lesional Psoriasis Severity Index. *Ann Dermatol*. 2015 Feb; 27: 26–31.
- New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Michio Tokuyama 1, Tomotaka Mabuchi 1 Int J Mol Sci* 2020 Oct 11;21:7488.
- Алгоритъм за лечение на пациенти с псориазис в България. Делийска Р., Ганчева Т., Христова Е. Мединфо 2020; 1:1–4.
- Menter A., Tyring S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase iii trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2008;58:106–115.
- Camparoli A., D'Entame M., Luchetti M., Certolizumab pegol for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2017 Mar;17:387–394.
- Kimball A.B., Papp K.A., Wasfi Y., Chan D., Bissonnette R., et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the phoenix 1 study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol*. 2013;27:1535–1545.
- Thaci D., Blauvelt A., Reich K., et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Clear, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2015;73:400–409.
- Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the clear study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017;76:60–69.
- Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med*. 2016;375:345–356.
- L. Puig, Brodalumab: the first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs Today (Barc)* 2017; 53:283–297.
- Papp K.A., Reich K., Paul C., et al. A prospective phase iii, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175:273–286.
- Blauvelt A., Papp K., Merola J. et al., Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from BE ABLE 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b extension study. *JAAD*; 2020;83: 1367–1374.
- Deodhar A., Helliwell P., Boehncke W., Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFα inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020 Apr 4;395:1115–1125.
- Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392:650–661.
- Papp K, Thaci D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):930–939.
- Reich K, Rich P, Maari C, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. *Br J Dermatol*. 2019;181:88–95.
- Bachelez H., Choon S., Marrakchi S., et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N. Engl. J. Med*. 2019; 380:981–983.
- Stucznanowska-Głabowska S., Ziegler-Krawczyk A., Kamila Szumilas K., Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriatic. *J. Clin. Med*. 2021, 10(19), 4307.
- Campione E., Cosio T., Prete D., Experimental Pharmacological Management of Psoriasis. *J Exp Pharmacol*. 2021; 13: 725–737.
- Tokuyama M., Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2020; 21:7488.
- Bissonnette R., Gold L., Rubenstein D., M et al. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic agent hydrocarbon receptor-modulating agent. *JAAD*; 2021;84: 1059–1067.