

Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии

А.Л. Бакулев

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

В обзоре обсуждается возможность применения терапевтической стратегии «лечение до достижения цели» (Т2Т) при псориазе, а также анализируются ключевые факторы, обеспечивающие устойчивость долгосрочной терапии с использованием генно-инженерных биологических препаратов.

Приводятся данные по таргетному влиянию ингибитора IL17A секукинумаба на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза, его эффективности и безопасности у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом в процессе терапии длительностью до 3 лет.

Показано, что длительное применение секукинумаба в дозе 300 мг один раз в месяц подкожно позволяет добиться у подавляющего числа больных с данным дерматозом уменьшения значений индекса тяжести и распространенности псориаза PASI на 90%, что в полной мере соответствует стратегии Т2Т. Обсуждается возможность использования терапевтического ответа в виде достижения PASI 90 в качестве новой глобальной цели по эффективной терапии больных псориазом, к которой следует стремиться в реальной клинической практике.

Представлены сведения по профилю иммуногенности секукинумаба, оказывающей благоприятное влияние как на эффективность, так и на безопасность терапии с использованием данного генно-инженерного биологического препарата.

Ключевые слова: **псориаз, генно-инженерные биологические препараты, устойчивость терапии, эффективность, иммуногенность, безопасность, секукинумаб.**

Контактная информация: al_ba05@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (5): 32—38.

Strategy “treat to target” for patients with psoriasis. Relevant issues to biological therapy persistence

A.L. Bakulev

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
Bolshaya Kazachiya str., bldg 112, Saratov, 410012, Russia

The review discusses the possibility of result-oriented treatment therapeutic strategy (T2T) for patients with psoriasis implementation, as well as analysis of the key factors to ensure stability of long-term therapy with the use of genetically engineered biological drugs.

It contains data on targeted influence of inhibitor IL17A secukinumab on key factors in the immunopathogenesis of psoriasis, its efficiency and safety in treating patients with moderately-severe to severe psoriasis in the course of therapy lasting up to 3 years. It is shown that long-term usage of secukinumab with 300 mg dose once a month subcutaneously allows to reduce the severity index values and the prevalence of psoriasis PASI 90% to vast number of patients with this dermatosis, which fully corresponds to the T2T strategy. The review discusses the possibility of therapeutic response usage in the form of achieving PASI 90 as a new global goal for effective therapy for patients with psoriasis to be attained in clinical practice.

We present data on immunogenicity profile of secukinumab and beneficial impact on efficiency, as well as on safety of treatment with the usage of this genetically engineered biological medication.

Key words: **psoriasis, genetically engineered biological drugs, therapy persistence, efficiency, immunogenicity, safety, secukinumab.**

Corresponding author: al_ba05@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 5: 32—38.

■ Современные терапевтические средства и методы лечения больных псориазом, к сожалению, не всегда позволяют контролировать течение как самого дерматоза, так и ассоциированных с ним коморбидных состояний, оказывающих неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов в целом. Вместе с тем в последние годы с появлением в реальной клинической практике биологических препаратов произошла настоящая революция в терапии ряда серьезных заболеваний. В частности, при псориазе данные препараты применяются у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением данного дерматоза, как правило, при неудачах терапии метотрексатом, ароматическими ретиноидами и циклоспорином А. Кроме того, генно-инженерные биологические препараты демонстрируют весьма хороший терапевтический результат при так называемом псориазе проблемных локализаций, включающем поражение кожи волосистой части головы, лица, ладоней и подошв, складок, а также половых органов.

Терапевтическая стратегия “treat to target” (T2T) — «лечение до достижения цели» — была впервые разработана для оценки эффективности базисной и биологической терапии ревматоидного артрита, однако в настоящее время получает все более широкое отражение в международных и российских клинических рекомендациях по ряду иммуноассоциированных заболеваний в дерматологии, ревматологии и колопроктологии [1].

В настоящее время концепция T2T вполне может быть использована при псориазе. Целями терапии данного дерматоза следует считать: обеспечение хорошего терапевтического результата (оцениваемого с помощью динамического подсчета индекса PASI, отражающего тяжесть и распространенность заболевания на коже у больного); улучшение качества жизни пациентов в целом; препятствование утрате трудоспособности; контроль над течением коморбидных состояний.

В действительности суть концепции T2T сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В). Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и ее максимальную пролонгацию.

Препараты, используемые для достижения целей T2T, должны оказывать таргетное действие в организме, а также демонстрировать устойчивость терапии при длительном применении, определяемую следующими факторами: высокая клиническая эффективность в долгосрочной перспективе; приемлемая безопасность; низкая иммуногенность; высокая приверженность терапии.

Последние международные и российские клинические рекомендации по ведению больных псориазом

позволяют говорить о том, что современные биологические препараты в полной мере соответствуют терапевтической стратегии T2T [2—4]. В России для лечения больных данным дерматозом успешно применяется ряд биологических агентов, относящихся к ингибиторам TNF- α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт) и ингибиторам IL-12/23 (устекинумаб). Препаратов для селективного ингибирования IL-17A в реальной клинической практике до недавнего времени не было.

Таргетность терапевтического действия. Как с научной, так и с клинической точек зрения поиск новых терапевтических целей представляется весьма актуальным. В этой связи большой интерес вызывает возможность ингибирования IL-17 — важнейшего провоспалительного цитокина, участвующего в патогенезе псориаза и псориатического артрита в качестве ключевого эффектора. Интерес к IL-17 в научных кругах существенно возрос после открытия и уточнения биологической роли одного из видов Т-хелперов — Th-17, который играет ключевую роль в инициации и развитии некоторых повреждающих форм воспалительных реакций, особенно при иммуноассоциированных процессах, таких как псориаз [5]. В настоящее время известно, что IL-17 в организме человека представлен семейством цитокинов с уникальными структурными особенностями (IL-17A; IL-17B; IL-17C; IL-17D; IL-17F в виде двух изоформ, а также IL-17E, известный как IL-25). IL-17A является ключевым представителем семейства IL-17 и представляет собой гомодимерный гликопротеин (35 кД).

Биологическая роль IL-17A состоит в регулировании как врожденного, так и адаптивного иммунитета через сигнальные пути; защите от внеклеточных патогенов и активации воспалительного ответа в тканях [6—9]. В нормальном иммунном ответе со стороны организма IL-17A ответственен за привлечение нейтрофилов; индукцию и экспрессию таких важнейших воспалительных медиаторов, как колониестимулирующие факторы (GM-CSF, G-CSF); CXС-хемокины (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2, CCL7); металлопротеиназы; IL-6; антимикробные пептиды (дефензины и S100 протеины) [8, 10]. Кроме того, IL-17A играет ключевую роль в защите кожи и слизистых оболочек от кандидоза [11].

При псориазе иммунопатофизиологический процесс запускается через презентацию антигена дендритными антигенпродуцирующими клетками и последующую стимуляцию выброса Т-клетками IL-12 и IL-23, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на Th-1 и Th-17. Данные субпопуляции Т-лимфоцитов экспрессируют гены, ответственные за синтез и последующий выброс в ткани большого числа разнообразных медиаторов воспаления. В частности, Th-1 преимущественно стимулирует иммунные реакции путем избыточного выброса IL-2, IFN- γ , TNF- α . В свою очередь, Th-17 от-

вечает в организме как за защиту от разнообразных патогенных агентов (данное действие реализуется через выработку IL-21 и IL-22), так и за тканевое воспаление (соответственно через IL-17A). В результате стимуляции процессов тканевого воспаления происходят IL-17A-индуцированная активация и гиперпролиферация кератиноцитов.

Последние, действуя по принципу обратной связи, сами способствуют дальнейшему образованию в коже провоспалительных цитокинов и хемокинов, что приводит к акантозу и дисдифференцировке кератиноцитов эпидермиса [12—14].

Продуцентами IL-17A в организме также является ряд других клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, различные субпопуляции Т-лимфоцитов). В свою очередь, клетками-мишенями для IL-17A помимо кератиноцитов выступают макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты [15].

Итак, селективное ингибирование именно IL-17A позволяет, с одной стороны, прервать порочную цепь иммунопатологических процессов в коже, в результате которых формируется псориазический эффоресценции, а с другой — избежать чрезмерного подавления реакций со стороны клеточного иммунитета и сохранить действующими тканевые механизмы защиты от патогенных факторов (например, бактериальных или вирусных). Именно такое действие оказывает секукинумаб — современный биологический препарат, являющийся ингибитором IL-17A.

Клиническая эффективность. В настоящее время опубликованы данные 11 масштабных клинических исследований (4 — второй фазы; 7 — третьей фазы), посвященных оценке эффективности секукинумаба при псориазе, в которых приняли участие 4748 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Наиболее крупными из них, выполненными методом двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, были ERASURE (738 участников) и FIXTURE (1306 участников) [16].

В соответствии с дизайном исследования ERASURE пациенты на неделе 0 были рандомизированы на три группы: пациенты 1-й группы получали секукинумаб в дозе 150 мг каждые 4 нед. подкожно; пациенты 2-й группы — 300 мг каждые 4 нед. подкожно; пациенты 3-й группы — препарат плацебо. На 12-й неделе данного исследования пациенты из группы плацебо были рерандомизированы на три подгруппы, пациенты первых двух подгрупп в эти сроки начали получать секукинумаб по вышеназванным схемам, а пациентам 3-й подгруппы продолжили подкожное введение плацебо. Длительность данного клинического протокола составила 52 нед. Исследование FIXTURE характеризовалось сходным дизайном, отличавшимся тем, что на 0-й неделе рандомизация пациентов пред-

полагала наличие 4-й, дополнительной группы участников, которые на протяжении 52 нед. наблюдения получали активный препарат сравнения — этанерцепт по 50 мг подкожно каждые 2 нед. В процессе клинических исследований анализировали динамику индексов тяжести и распространенности псориаза PASI 75, PASI 90, PASI 100.

Ближайшие результаты терапии оценивали через 12 нед. от начала курсового лечения. В исследовании ERASURE среди пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг, в данные сроки наблюдения PASI 75 достигли 81,6% пациентов; в дозе 150 мг — 71,6%. В исследовании FIXTURE — соответственно 77,1 и 67% (при этом в группе этанерцепта — лишь 44%). Снижения PASI 90 достигли 52,9% пациентов (ERASURE) и 54,2% (FIXTURE) — участников исследований в группах лечения секукинумабом в дозе 300 мг; соответственно 39,1 и 41,9% в группах, получавших секукинумаб 150 мг (20,7% лиц в группе этанерцепта). Полного разрешения эффоресценций на коже (индекс PASI 100) удалось добиться среди лиц, получавших секукинумаб 300 мг, у 28,6% (ERASURE) и 24,1% (FIXTURE); среди лиц, получавших 150 мг данного препарата, — соответственно у 12,8 и 14,4% (в группе этанерцепта — 0,8 и 4,3%). Таким образом, в индукционную фазу исследования биологический препарат секукинумаб демонстрировал высокую эффективность не только по PASI 75, но и по PASI 90. При использовании разовой дозы 300 мг секукинумаба удалось добиться более выраженного терапевтического эффекта, чем при назначении 150 мг. При этом у наблюдавшихся лиц исследователями не было констатируемо какой-либо зависимости терапевтического эффекта от массы тела, возраста, пола, характера ранее предпринятого системного лечения, в том числе биологическими препаратами.

Следует подчеркнуть, что максимальный терапевтический результат в отношении тяжести и распространенности псориазических высыпаний был зарегистрирован на 16-й неделе лечения. В эти сроки значений индекса PASI 75 достигли 86,1% (ERASURE) и 86,7% (FIXTURE) пациентов — участников исследования, получавших секукинумаб в дозе 300 мг (среди лиц, получавших препарат в дозе 150 мг, — соответственно 77,4 и 75,5%).

Через год непрерывного лечения секукинумаб также демонстрировал высокую эффективность — у 74,3% (ERASURE) и 86,7% (FIXTURE) пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300 мг, терапевтический ответ по PASI 75 сохранялся (в группах лиц, лечившихся 150 мг секукинумаба, данный показатель составил соответственно 60,1 и 75,5%).

Таким образом, в двух масштабных клинических исследованиях уровня В была продемонстрирована высокая клиническая эффективность секукинумаба в дозе 300 мг, позволяющая достигнуть снижения аб-

солютных значений PASI 90 у большинства пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и обеспечить стабильность достигнутого терапевтического результата при данном дерматозе в течение 52 нед.

С практической точки зрения большой интерес представляют результаты проведенного клинического исследования SCULPTURE, в котором участвовали 842 пациента с псориазом средней тяжести и тяжелым. Целью данного исследования была оценка долгосрочной (156 нед.) эффективности 300 и 150 мг секукинумаба у лиц, страдавших псориазом и получавших биологическую терапию по непрерывной схеме с фиксированными интервалами введения лекарственного препарата либо прерывистым курсом с возобновлением лечения только в случае рецидива дерматоза.

Результаты исследования свидетельствуют, что назначение секукинумаба в дозе 300 мг с фиксированным режимом введения каждые 4 нед. было предпочтительным, не сопровождалось снижением терапевтического эффекта при долгосрочном лечении. Так, через 52 нед. непрерывного лечения анти-IL-17A препаратом снижение тяжести и распространенности псориаза на 90% (PASI 90) исследователи констатировали у 88,9% пациентов, через 3 года — у 83% (для дозы секукинумаба 150 мг результаты составили соответственно 67,5 и 62,4%).

Несмотря на то что к настоящему времени не опубликовано результатов прямых сравнительных исследований долгосрочной терапии секукинумабом и другими биологическими препаратами, полученные данные по непрерывному лечению секукинумабом больных псориазом в течение 3 лет выглядят весьма впечатляющими, так как позволяют добиться у подавляющего числа больных с данным дерматозом уменьшения значений PASI не только на 75%, но и на 90%, что в полной мере соответствует обсуждаемой в данном обзоре стратегии T2T. В этой связи именно значения индекса PASI 90, а не традиционный ответ на терапию PASI 75 могут быть рассмотрены в качестве новой глобальной цели по эффективности терапии больных псориазом, к которой следует стремиться в реальной клинической практике. Ранее недостижимое у большинства пациентов стойкое и долгосрочное уменьшение абсолютных значений индекса PASI на 90% в процессе непрерывной терапии секукинумабом в течение 156 нед. — важнейший результат, имеющий определяющее значение для устойчивости терапии генно-инженерными биологическими препаратами при псориазе и повышения качества жизни пациентов с данным дерматозом.

Последнее представляется весьма актуальным, учитывая неблагоприятное влияние «бремени» псориаза на качество жизни пациентов в целом, их социальную активность, выбор одежды, профессии, сексуальную функцию и прочие аспекты. Извест-

но, что стандартный ответ на проводимую терапию по значениям PASI 75 лишь в 35% случаев позволяет нормализовать качество жизни больных данным дерматозом. При этом у большинства пациентов (65%) данный показатель остается сниженным [18]. А. Armstrong и соавт. (2013) опубликовали данные о влиянии анти-IL-17A препарата на качество жизни больных псориазом в процессе 16-недельного наблюдения [19]. Было показано, что при проведении курса терапии секукинумабом длительностью 16 нед. у 53,2% пациентов, достигших ответа по PASI 90, значения индекса DLQI снизились до 0. Это свидетельствует об абсолютной нормализации качества жизни у данных лиц со среднетяжелым или тяжелым течением псориаза.

В заключение хотелось бы оговориться, что в данном обзоре мы намеренно воздержались от обсуждения влияния секукинумаба на клинические проявления и течение псориатического артрита и коморбидные патологии. Вместе с тем нельзя не отметить, что результаты подобных исследований в настоящее время опубликованы и, несомненно, в ближайшее время станут предметом всестороннего анализа со стороны специалистов-дерматологов и ревматологов.

Иммуногенность. Иммуногенность (уровень образования антител на вводимый препарат) является важным фактором, оказывающим влияние на эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Чем выше количество вырабатываемых в организме аутоантител на биологический агент, тем меньшего терапевтического эффекта удастся достичь при длительном его применении [20].

Известно, что степень иммуногенности лекарственного препарата определяется следующими факторами:

а) характером антител в составе лекарственного препарата (наибольшей иммуногенностью обладают лекарственные биологические средства, созданные на основе мышинных антител, наименьшей — на основе человеческих);

б) типом антител (нейтрализующие антитела, вырабатываемые организмом, обладают большей иммуногенностью, чем ненейтрализующие);

в) соответствием схемы лечения конкретного пациента действующей инструкции по введению биологического препарата со строгим соблюдением сроков введения и дозировок (при нерегулярном введении терапевтическая эффективность может существенно понижаться);

г) наличием комбинированной терапии (совместное применение метотрексата у больных псориазом в ряде случаев позволяет не только потенцировать эффекты биологической терапии с использованием анти-TNF- α препаратов, но и сдерживать выработку собственных аутоантител к биологическому агенту до определенной степени) [21].

Секукинумаб представляет лекарственный препарат, содержащий полностью человеческие антитела к IL-17A, которые к тому же являются ненейтрализующими. Уровень антилекарственных антител к секукинумабу составляет 0,1—0,7%, что является наименьшим значением для современных биопрепаратов, используемых в настоящее время для лечения псориаза [22, 23].

Безопасность. Вопросы безопасности использования генно-инженерных биологических агентов очень важны и во многом определяют устойчивость биологической терапии. Очевидно, что терапевтическая стратегия T2T предполагает длительное, порой многолетнее применение данного вида системной терапии у больных. В этой связи частота и характер нежелательных явлений у больных псориазом, выявленных в ходе проведенных клинических исследований, представляют особую значимость.

В настоящем обзоре обобщены данные по безопасности, полученные в ходе 42 клинических исследований секукинумаба, проведенных по нескольким показаниям. В исследованиях приняли участие около 7000 пациентов, из которых 6200 получали секукинумаб (6200 пациенто-лет воздействия). В данных исследовательских протоколах участвовали 3993 больных псориазом, при этом 3430 человек с данным дерматозом получили лечение секукинумабом (2725 пациенто-лет воздействия у пациентов с псориазом) [24].

Прежде всего проведем анализ причин выбывания пациентов из клинических исследований секукинумаба. Общее число лиц, прервавших лечение данным лекарственным препаратом в дозе 300 мг, из 690 участников составило 24 (3,5%); в случае назначения 150 мг — соответственно из 661 человека выбыл 31 (4,5%). Основными причинами выбывания были: решение пациента об отказе от участия в клиническом исследовании; потеря контакта исследователя с больным; отклонение от протокола, допущенное исследователем; проблемы технического характера. Важно, что число прервавших лечение в данных группах в связи с возникновением нежелательных явлений в процессе терапии секукинумабом составило 8 (1,2%) — для группы пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг, а также 8 (1,2%) — для пациентов, получавших препарат в разовой дозе 150 мг. Таким образом, лишь 1,2% пациентов выбыли из клинических исследований секукинумаба в связи с развитием нежелательных явлений.

Среди участников клинических исследований, получавших анализируемый препарат в дозе 300 мг ($n = 690$), в сравнении с группой плацебо ($n = 694$) наиболее часто регистрировались следующие нежелательные явления: назофарингит — у 79 (11,4%), в группе плацебо — у 60 (8,6%); головная боль — у 45 (6,5%), в группе плацебо — у 36 (5,2%); диарея — у 28 (4,1%), в группе плацебо — у 10 (1,4%); зуд — у 23

(3,3%), в группе плацебо — у 18 (2,6%); инфекции верхних дыхательных путей — у 17 (2,5%), в группе плацебо — у 5 (0,7%); артралгии — у 9 (1,3%), в группе плацебо — у 17 (2,4%); артериальная гипертензия — у 7 (1%), в группе плацебо — у 12 (1,7%). Среди 692 больных псориазом, получавших секукинумаб в дозе 150 мг, были констатированы следующие частые нежелательные явления: назофарингит — у 85 (12,3%); головная боль — у 38 (5,5%); зуд — у 21 (3%); диарея — у 18 (2,6%); инфекции верхних дыхательных путей — у 22 (3,2%); артериальная гипертензия — у 22 (3,2%); артралгии — у 20 (2,9%).

При непрерывном лечении секукинумабом длительностью 52 нед. в процессе клинических исследований был зарегистрирован ряд серьезных нежелательных явлений. Так, при анализе 1410 случаев лечения пациентов с разными нозологиями, включая псориаз, анализируемым биологическим агентом в дозе 300 мг диагностировали: пневмонию у 3 человек (коэффициент заболеваемости на 100 пациенто-лет составил 0,25); аппендицит — у 2 (0,17); гипертонический криз — у 2 (0,17); стенокардию — у 1 (0,08); целлюлит — у 1 (0,08). Среди 1395 человек, получавших лечение секукинумабом в дозе 150 мг, пневмонию верифицировали у 3 (коэффициент заболеваемости на 100 пациенто-лет 0,26); бактериальный абсцесс — у 3 (0,26); стенокардию — у 2 (0,18); аппендицит — у 1 (0,09); гипертонический криз — у 1 (0,09). При этом общая частота возникновения серьезных нежелательных явлений в терапевтических группах составила: для секукинумаба 300 мг — 85 случаев (7,42); для секукинумаба 150 мг — 76 случаев (6,8); для группы плацебо — 15 (7,54). Следует отметить, что такие показатели, как разовая доза секукинумаба для подкожного введения, раса, возраст и масса тела, не оказывали существенного влияния на частоту возникновения нежелательных явлений терапии у наблюдавшихся пациентов.

Таким образом, в сроки лечения секукинумабом от 12 до 52 нед. частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, была низкой и сопоставимой с плацебо.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции, преимущественно верхних дыхательных путей, а также нейтропения в периферическом кровотоке.

Нейтропению в процессе длительной (52 нед.) терапии секукинумабом регистрировали весьма часто — у 189 (13,4%) человек. Однако в большинстве случаев нейтропении носили легкий, преходящий характер и были обратимыми при лечении. Случаев нейтропении с дозозависимым эффектом секукинумаба, а также патологии IV степени тяжести не отмечено.

Определенный интерес представляют данные по угнетению анти-IL-17A препаратом местной защиты от грибов рода *Candida*. Показано, что у лиц,

получавших секукинумаб в дозе 300 мг длительно — 52 нед. ($n = 1410$), именно инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, встречались наиболее часто. Как правило, регистрировали кандидоз слизистой оболочки полости рта и ротоглотки — у 22 (1,89%) либо вульвовагинит — у 10 (0,85%). При этом в большинстве наблюдений кандидозная инфекция имела легкую или умеренную степень тяжести; все пациенты адекватно отвечали на традиционное ее лечение, отмены проводимой биологической терапии секукинумабом у наблюдавшихся лиц не требовалось. Данная патология, вероятно, носила дозозависимый характер, при курсовом назначении секукинумаба в дозе 150 мг встречалась значительно реже — у 21 (1,85%). Наблюдений возникновения хронического или генерализованного кандидоза в ходе исследований не было [25, 26].

Также представляют интерес некоторые данные о безопасности, традиционно анализируемые в ходе долгосрочной терапии любыми генно-инженерными биологическими препаратами. Так, общая частота возникновения злокачественных опухолей, кардиоваскулярных заболеваний в группах пациентов, получавших секукинумаб в дозе 300, 150 мг, а также плацебо, была сопоставима между собой.

В ходе проведенных клинических исследований случаев анафилаксии или анафилактических реакций, которые могли быть предположительно связаны с принимаемым препаратом, зафиксировано не было, что, вероятно, связано с низкой иммуногенностью секукинумаба.

Исходная частота случаев латентного туберкулеза у пациентов — участников клинических исследований с использованием секукинумаба составляла от 4,8% (в группе секукинумаба 300 мг; $n = 690$) до 5,6% (у пациентов, получавших данный биологический препарат в дозе 150 мг; $n = 694$). Всем лицам с латентной туберкулезной инфекцией до назначения терапии анализируемым анти-IL-17A препаратом проводили соответствующее специфическое противотуберкулезное лечение. При этом в ходе всего времени участия больных в данных проектах ни одного

случая реактивации латентного туберкулеза не отмечено. Конечно, приведенные выше данные вовсе не означают, что данный биологический препарат может быть рекомендован больным псориазом с сопутствующим туберкулезом, а лишь демонстрируют низкий риск реактивации последнего на фоне терапии секукинумабом после адекватно проведенной противотуберкулезной терапии.

Результаты клинических исследований в целом демонстрируют благоприятный профиль безопасности секукинумаба в отношении как инфекций, в том числе туберкулезной, так и других нежелательных явлений, традиционно ассоциируемых с генно-инженерными биологическими препаратами (злокачественные опухоли; иммуногенность). Риски безопасности терапии анализируемым препаратом ингибитора IL-17A в основном могут быть связаны с возможным развитием нетяжелых инфекций со стороны преимущественно верхних дыхательных путей, поверхностного кандидоза и нетяжелой нейтропении в периферическом кровотоке у пациентов, длительно получающих секукинумаб. При этом вышеназванные нежелательные явления поддаются терапевтической коррекции с использованием стандартных доз и схем применения соответствующих препаратов и не требуют отмены биологической терапии.

Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют, что секукинумаб по совокупности ряда показателей (таргетность воздействия на ключевые патогенетические механизмы развития псориаза; высокая эффективность при долгосрочном применении длительно до 3 лет; низкая иммуногенность и приемлемая безопасность) может рассматриваться в качестве лекарственного средства, обеспечивающего устойчивость биологической терапии у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Применение секукинумаба в реальной клинической практике позволит достичь целей, предусмотренных терапевтической стратегией T2T, обеспечить длительный контроль над течением псориаза и улучшить качество жизни пациентов, страдающих данным дерматозом. ■

Литература

- Smolen J., Alehata D., Blijnsma J.W. et al. Nreating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 Apr; 69 (4): 631—7.
- Nast A., Boehncke W.-H., Mrowietz U. et al. S3 — Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (Suppl. 2): S1—95.
- Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137—74.
- Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bolnykh psoriazom. Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. M. 2015. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М, 2015.]
- Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med* 2009 Aug 27; 361 (9): 888—98.
- Ivanov S., Linden A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci* 2009 Feb; 30 (2): 95—103.
- Kolls J., Linden A. Immunity 2004; 21: 467—476.
- Gaffen S. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 556—567.
- Blanco P., Palucka A.K., Pascual V., Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 41—52.

10. Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821—852.
11. Puel A., Cypowiy S., Bustamante J et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with in-born errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011; 332: 65—68.
12. Bovenschen H.J., Van de Kerkhof P.C., Van Erp P.E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A-Producing Cells and Are Found in Lesional Skin *Journal of Investigative Dermatology* (2011) 131, 1853—1860.
13. Nestle F., Kaplan D.H., Barcer J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496—509.
14. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485—517.
15. Onishi R., Gaffen S. *Immunology* 2010; 129: 311—32.
16. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326—338.
17. Mrowietz U., Leonardi C.L., Girolomoni G. et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015 Jul; 73 (1): 27—36.
18. Schafer I., Hacker J., Rustenbach S.J. et al. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (1): 62—67.
19. Armstrong A.W., Robertson A.D., Wu J. et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003—2011. *JAMA Dermatol* 2013; 149 (10): 1180—1185.
20. Breedveld F.C. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000 Feb 26; 355 (9205): 735—40.
21. Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W. Anti-drug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* (2014): 170; 261—273.
22. Kozentiks (sekuinumab). *Instruktsiya po primeniyu lekarstvennogo preparata*. Moskva. 2016. [Козентикс (секуинумаб). Инструкция по применению лекарственного препарата. М, 2016.]
23. FDA center for drug evaluation and research application number: 125504Orig1s000; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125504Orig1s000MedR.pdf
24. Novartis Data on File. Obobshchennyye dannyye po bezopasnosti pri psoriaze. 2015. [Novartis Data on File. Обобщенные данные по безопасности при псориазе, 2015.]
25. Hernández-Santos N., Gaffen S.L. Th17 cells in immunity to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 2012 May 17; 11 (5): 425—35.
26. Hernández-Santos N., Huppler A.R., Peterson A.C. et al. Th17 cells confer long-term adaptive immunity to oral mucosal *Candida albicans* infections. *Mucosal Immunol* 2013 Sep; 6 (5): 900—10.

об авторе: ▶

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье