



АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза

Л.С. Круглова¹, С.В. Моисеев²

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО “Центральная государственная медицинская академия” УД Президента РФ,

²Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Фундаментальные исследования этиологии и патогенеза псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт биологической терапии, который вскрыл определенные “болевые точки” ГИБП, связанные с первичной неэффективностью, “эффектом ускользания”, безопасностью применения. В статье обсуждаются результаты клинического применения принципиально нового таргетного препарата — блокатора интерлейкина (ИЛ) 17А — секукинумаба у больных псориазом.

Ключевые слова. Псориаз, псориатический артрит, системное воспаление, биологическая терапия, блокатор ИЛ-17А, секукинумаб, таргетная терапия, безопасность.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 5-12.

Псориаз — это хронический иммунозависимый дерматоз, распространенность которого в разных странах мира составляет 2-4% [1]. На современном этапе к актуальным вопросам, касающимся псориаза, можно отнести следующие [2]:

- наличие системного воспаления и связь с другими заболеваниями;
- высокий удельный вес в структуре заболеваемости псориазом тяжелых и средне-тяжелых форм (около 20% больных);
- выраженное отрицательное влияние на качество жизни в результате значительного ограничения повседневной активности;

- недостаточная эффективность лечения у пациентов с псориазом средне-тяжелого и тяжелого течения;
- возможность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В последние годы в связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза изменились представления об этом заболевании, которое все чаще рассматривается как системный процесс (псориатическая болезнь) с поражением не только кожи, но и других тканей, в частности суставов и ногтей (псориатический артрит и псориатическая ониходистрофия). Более того, имеющиеся в литературе данные и собственные наблюдения свидетельствуют о возможном вовлечении в процесс при псориазе различных внутренних органов и систем организма, что может быть следствием ангиопатии, развивающейся под влиянием многих причин. Основными механизмами возникновения ангиопатии считают наследственный дефект, повреждение эндотелия, первичное поражение перicyтов, спазм и дилатацию мелких сосудов, нарушение межклеточного обмена веществ, реакции гиперчувствительности с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов [2]. Безусловно, возможная системность псориаза вносит определенные коррективы и в наше понимание механизмов развития заболевания, долгосрочного прогноза и подходов к лечению.

В свете системности псориаза особое внимание уделяется коморбидности этого дерматоза (табл. 1). Под коморбидностью (лат. *co* — вместе, *morbis* — болезнь) подразумевают наличие других хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени развития у одного пациента вне

Адрес: Москва, 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А.

ТАБЛИЦА 1. Коморбидность псориаза по данным мета-анализа 79 исследований

Признаки	Кол-во исследований	Частота, %	95% ДИ
Тревожность	11	30,2	21,7-38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3-29,0
Депрессия	21	21,7	15,1-28,3
Артериальная гипертензия	20	21,2	19,2-23,3
Ожирение	9	11,9	7,2-16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7-12,8
Диабет	21	8,5	7,4-9,6
Дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5-8,4
Болезнь Крона, язвенный колит	3	0,8	0,1-1,4
Лимфома	5	0,2	0,1-0,3

Примечание: Mrowietz U. et al. Стендовый доклад на 68-м ежегодном собрании Американской академии дерматологии, 2010 г., # P3300. ДИ — доверительный интервал

зависимости от активности каждого из них. В популяции частота коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом: с 10% в возрасте до 19 лет до 80% в возрасте 80 лет и старше [2]. Основными причинами коморбидности могут быть сходные механизмы развития, хронологическая причинно-следственная связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнение другого. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [3]. При псориазе чаще всего встречаются “случайные” коморбидности, связь которых с основным заболеванием не доказана, хотя в будущем она, возможно, будет объяснена с научных позиций.

Причинами повышения риска развития коморбидности при псориазе могут быть нарушение липидного и углеводного обмена, чрезмерное употребление алкоголя, табакокурение [4]. В то же время доказано, что псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, вероятно, за счет неоваскуляризации сосудистой стенки [5,6].

Эти данные позволяют рассматривать патогенез псориаза с позиции системного воспалительного процесса, который запускается под действием триггерных факторов при наличии врожденного дефекта иммунитета (генетической составляющей) и при непосредственном или опосредованном влиянии коморбидной патологии. В 2009 году Т. Nijsten и соавт. предложили модель псориаза, которая достаточно наглядно показывает возможные пути развития системного

воспаления при этом заболевании (рис. 1) [7].

Псориатический артрит развивается у 30-40% больных псориазом с поражением гладкой кожи. Предикторами возникновения псориатического артрита считают тяжелые формы псориаза (PASI>10), псориатическую ониходистрофию, энтезиты (в аксиальных, преимущественно фиброзно-хрящевых, и периферических, преимущественно синовиальных суставах), метаболический синдром. Таким образом, в свете системности воспалительного процесса определяющим фактором является тяжесть поражения гладкой кожи. Очевидно, что адекватное и своевременно начатое лечение обеспечивает возможность не только купирования симптомов кожного поражения, но и подавления системного воспаления и контроля над коморбидностями и, в конечном итоге, позволяет улучшить качество жизни пациентов и сохранить их трудоспособность [8]. В клинических исследованиях конечной точкой эффективности обычно служит PASI 75, т.е. уменьшение индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index) на 75% от исходного. Однако с позиции качества жизни пациентов этого бывает недостаточно, поэтому эффективность современных препаратов следует оценивать с помощью PASI 90 или PASI 100, а базисную и биологическую терапию целесообразно проводить в соответствии со стратегией “treat to target” (лечение до достижения цели), которая уже нашла применение в ревматологии [8]. Применительно к псориазу она предполагает длительное использование лекарственных средств (методов), характеризующихся доказанными эффективностью и безопасностью и обеспечивающих достижение клинической ремиссии (PASI 100) или значительного улучшения (PASI 90) с максимально длительным сохранением достигнутого эффекта. Особую актуальность данная стратегия приобретает

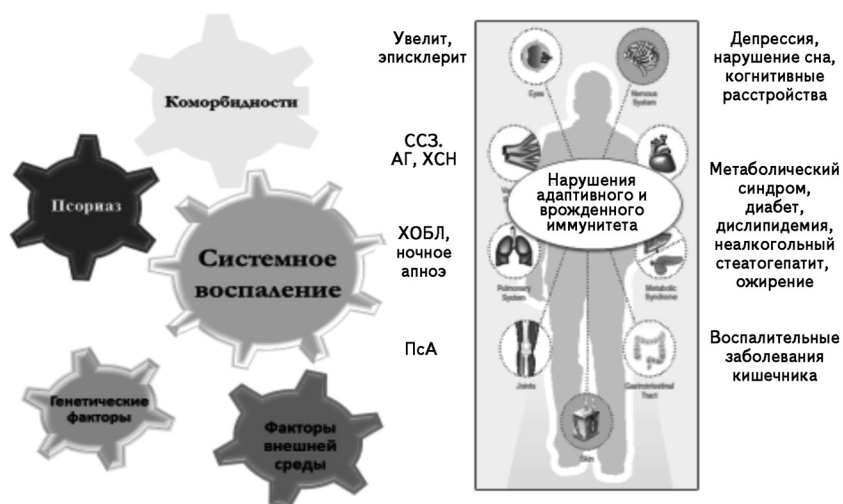


Рис. 1. Схематичное изображение возможного механизма развития системного процесса при псориазе с учетом коморбидной патологии и наличия поражения различных систем организма [7]. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПсА — псориатический артрит, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

при тяжелых формах псориаза и преимущественно касается системной терапии, в первую очередь биологической.

Иммунопатогенез псориаза и точки приложения генно-инженерных биологических препаратов

Создание новых эффективных препаратов базируется на фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза псориаза, развитие которого объясняют воздействием факторов окружающей среды и эндогенных триггеров на фоне генетических нарушений врожденного и адаптивного иммунитета [9]. Установлено, что доля генетического компонента в развитии псориаза составляет 60-70%, а доля факторов окружающей среды – 30-40% [10]. При псориазе нарушено взаимодействие иммунной системы с кожей, однако остается нерешенным вопрос о местонахождении первичного дефекта, когда фенотип может определяться различными генами, в том числе с доказанным эпистазом [11].

Воспаление при псориазе реализуется через достаточно сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмочитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, NK- и NK-T-клетки) и адаптивного иммунитета (T-лимфоциты). Иммунопатологические процессы характеризуются продукцией дендритными клетками интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23, активацией T-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в T-хелперы субпопуляций 1 и 17 (Th1 и Th17) и выделением цитокинов, которые и приводят к развитию воспалительной реакции за счет инфильтрации T-клетками и нейтрофилами, нарушения неоваскуляризации и пролиферации кератиноцитов [12,13].

Считается, что активация T-хелперного звена – один из важных механизмов развития псориаза, поскольку именно T-хелперы стимулируют пролиферацию клеток эпидермиса за счет синтеза трансформирующего фактора роста [7]. Высыпания на коже сопровождаются притоком в эпидермис T-хелперов, часть из которых активированы, что подтверждается экспрессией антигена HLA-DR. Одним из патогенетических звеньев при псориазе является девиация про- и противовоспалительных цитокинов преимущественно по пути Th-типа [13]. При этом наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и оказывают плейотропное действие [13].

T-лимфоциты Th1/Th17 продуцируют в первую очередь такие медиаторы, как интерферон (ИФН γ), интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-17), фактор некроза опухолей (ФНО- α) [14]. Сравнительно недавно был открыт ИЛ-23 (цитокин дендритных клеток) и доказана его важная роль в развитии псориаза. Так, он вызывает дифференцировку CD4-лимфоцитов на Th-1 и Th-17 – ключевые клетки, участвующие в развитии воспаления, особенно при иммуноассоциированных процессах. Последние вырабатывают провоспалительный цитокин ИЛ-17A, ответственный за пролиферацию кератиноцитов и по современным данным являющийся одним из основных

эффекторов при псориазе и псориатическом артрите. В свою очередь, и сами стимулированные кератиноциты синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, замыкая порочный круг воспалительного процесса при псориазе. Помимо субпопуляций T-лимфоцитов ИЛ-17A синтезируется различными клетками (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы), поэтому клетками-мишенями для ИЛ-17A выступают также макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты.

Современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых ГИБП, механизм действия которых заключается в блокаде определенных цитокинов или сигнальных путей. Стратегия антицитокиновой терапии при псориазе подразумевает следующие направления: элиминацию патологических T-клеток, блокаду активации T-клеток или миграции их в ткани, иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2-цитокинов для нормализации дисбаланса Th1/Th2), связывание воспалительных цитокинов (рис. 2).

Преимущества ГИБП перед другими препаратами иммуносупрессивного действия не вызывают сомнения. Они оказывают быстрое и избирательное действие и зачастую дают высокий эффект даже в самых сложных случаях. В России для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного псориатического артрита зарегистрированы ингибиторы ФНО- α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт), ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ингибитор ИЛ-17A (секукинумаб). ФНО- α является активным провоспалительным агентом и ключевым участником цитокинового каскада, поэтому блокаторы ФНО- α обладают достаточно универсальным механизмом действия: стимулируют активацию T-клеток и индуцируют экспрессию ИЛ-2, ИФН γ , провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-12) и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8). Однако именно универсальный механизм действия определяет развитие системной иммуносупрессии и увеличение риска инфекций, в том числе туберкулеза, реактивации хронической HCV- и HBV-инфекции, инфекций бронхолегочной системы и мягких тканей, герпеса, кандидоза и других микозов, неопластических процессов. Помимо этого, к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела, что приводит к “ускользанию эффекта”.

Эволюция биологической терапии в направлении снижения риска прогнозируемых нежелательных явлений, повышения и стабилизации эффекта привела к синтезу нового препарата с отличным от блокаторов ФНО- α механизмом действия – секукинумаба. Он представляет собой IgG1 антитела, которые селективно связывают и нейтрализуют провоспалительный цитокин ИЛ-17A, препятствуя его взаимодействию с рецептором, экспрессируемым разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. Секукинумаб



8

8

8

8

- 8

- 8

8

8

8

8

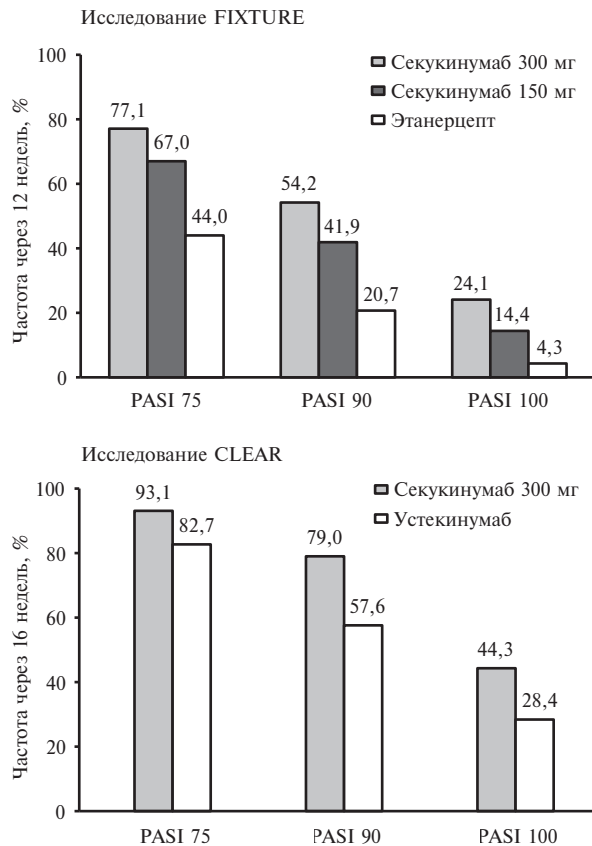


Рис. 3. Частота ответа на лечение секукинумабом и препаратами сравнения по критериям PASI у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом

III фазы), в которых изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни секукинумаба (Козэнтикс) в дозе 150/300 мг подкожно в целом более чем у 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза (бляшечный, ладонно-подошвенный, псориаз волосистой части головы, псориагическая ониходистрофия) и псориагическим артритом. Наиболее крупными из них были FIXTURE (n=1306), SCULPTURE (n=965), ERASURE (n=738) и CLEAR (n=669). Различный дизайн, адекватный контроль и исследование всех значимых аспектов применения ГИБП позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности секукинумаба.

При назначении терапии при псориазе одним из важных аспектов является быстрота наступления клинически значимого эффекта, которая для ГИБП может варьироваться в достаточно широких пределах (в ряде случаев — до 12-24 недель). Во всех исследованиях секукинумаба было показано, что при псориазе гладкой кожи снижение среднего показателя PASI на 50% отмечается уже на 3-4-й неделе, а при псориагическом артрите улучшение наступает через 1 неделю.

Как уже обсуждалось выше, в соответствии со стратегией “treat to target” безусловные преимущества имеют те препараты, которые позволяют достигать PASI 90 и

PASI 100. В исследованиях FIXTURE и CLEAR секукинумаб превосходил другие ГИБП (этанерцепт и устекинумаб) по частоте достижения не только PASI 90, но и PASI 75 (рис. 3) [17,18]. Обобщая данные основных исследований, можно констатировать, что при лечении секукинумабом 8 из 10 пациентов достигают PASI 90, что в перспективе делает целесообразным использование для оценки эффективности терапии не PASI 75, а PASI 90 и 100.

Не менее важное значение имеет устойчивость достигнутого клинического эффекта. В исследовании SCULPTURE в течение длительного срока (156 недель, новые данные до 4 лет) оценивали эффективность секукинумаба в дозах 300 и 150 мг, который применяли подкожно непрерывно с фиксированными интервалами или курсами с возобновлением лечения только в случае рецидива псориаза. Было установлено, что назначение секукинумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели было более предпочтительным и не сопровождалось снижением терапевтического эффекта. При этом через 52 недели непрерывного лечения секукинумабом частота ответа по критерию PASI 75 составила 88,9%, через 3 года — 78,4% и через 4 года — 88,5% [19].

Учитывая тот факт, что именно у пациентов с тяжелыми формами псориаза чаще развивается псориагический артрит, терапия, направленная одновременно на купирование кожного процесса и проявления артрита, наиболее обоснована. Эффективность секукинумаба в лечении псориагического артрита установлена в двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 [20,21]. В первом из них были рандомизированы 606 больных псориагическим артритом, которые получали секукинумаб в дозах 150 мг или 75 мг подкожно каждые 4 недели (предварительно выполняли три внутривенных инфузии препарата) или плацебо. По частоте ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 20) через 24 недели секукинумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо, а достигнутый эффект сохранялся через 52 недели (рис. 4). У 80% пациентов с

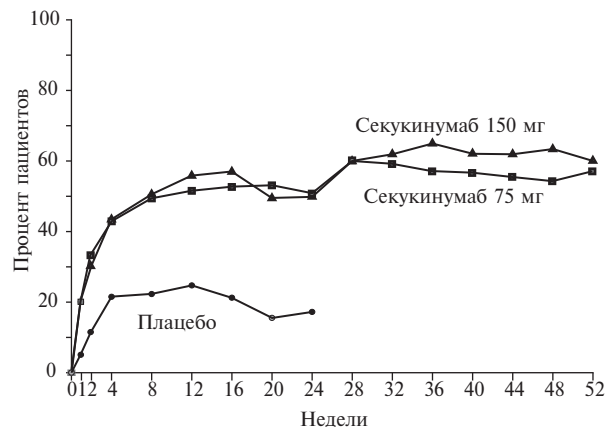


Рис. 4. Частота ответа по критериям АКР20 при лечении секукинумабом и плацебо у больных псориагическим артритом



Рис. 5. Результаты лечения секукинумабом псориаза ногтей. Слева: исходно (PASI 15.00, NAPS 38, rPGA 0), в середине: неделя 16 (PASI 15.60, NAPS 74, rPGA 4), справа: неделя 80 (PASI 0, NAPS 4, rPGA 0)



Рис. 6. Результаты лечения секукинумабом псориаза подошв. Слева: исходно (rPGA 4), в середине: неделя 16 (rPGA 2), справа: неделя 80 (rPGA 3)

псориатическим артритом на фоне применения секукинумаба отсутствовали признаки прогрессирования структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет, у 80% пациентов отмечено полное разрешение дактилита и у 70% — энтезитов [22]. В исследовании FUTURE 2 сравнивали эффективность подкожного введения секукинумаба в дозах 300, 150 и 75 мг каждые 4 недели (без предварительных внутривенных инфузий) и плацебо у 397 больных псориатическим артритом. В этом исследовании была подтверждена высокая эффективность препарата в дозах 300 и 150 мг.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные по непрерывному лечению секукинумабом в течение до 4 лет являются весьма обнадеживающими. Они свидетельствуют о том, что применение этого препарата позволяет у подавляющего большинства больных удерживать клинический эффект на уровне не только PASI 75, но и PASI 90, а также контролировать псориатический артрит, что в полной мере соответствует современной стратегии терапии псориаза [23]. Полное или почти полное очищение кожного покрова (PASI 90 — PASI 100) сопровождается значительным улучшением качества жизни больных. Так, по данным ряда авторов, при достижении PASI 90 — PASI 100 Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) улучшается почти в два раза по сравнению с таковым при достижении PASI 75 [24,25], а у 65% пациентов, достигших PASI 75, качество жизни остается сниженным [26]. В исследованиях ERASURE и FIXTURE эффективность лечения секукинумабом прямо коррелировала с улучшением качества жизни больных [17]. В результате 16-недельной терапии секукинумабом у 53,2% пациентов, достигших

ответа по PASI 90, значения индекса DLQI снизились до 0, что свидетельствует о полной нормализации качества жизни у данной категории больных [27].

Особый интерес вызывает эффективность инновационных лекарственных средств у пациентов с плохо курабельными формами псориаза, такими как ладонно-подошвенный псориаз, псориаз ногтей и др. Данные исследований TRANSFIGURE [28] и GESTURE [29] в которых изучалась эффективность секукинумаба при псориазе ногтей и ладонно-подошвенном псориазе, ярко демонстрируют результаты лечения. Пациенты, включенные в эти исследования, десятилетиями страдали от псориаза, а диагноз псориаза ногтей и подошв имели более 10 лет. Фото пациентов, представленные в статье, наглядно демонстрируют новые возможности терапии псориаза ногтей (рис. 5) и ладонно-подошвенного псориаза (рис. 6, 7) секукинумабом. Необходимо отметить, что результаты терапии этих форм псориаза также были зарегистрированы в короткие сроки от начала терапии секукинумабом, т.е. через 4 недели.

Безопасность блокатора ИЛ-17А

Для пациентов и практических врачей большое значение имеет безопасность ГИБП, которые назначают на длительное время, порой пожизненно. К нежелательным явлениям (НЯ), связанным с приемом ГИБП и вызывающим наибольшие опасения, можно отнести инфекции, туберкулез/реактивацию латентного туберкулеза и повышение риска онкологических заболеваний. Данные НЯ связаны с ролью блокады сигнальных путей в нормальном иммунном ответе. ИЛ-17А регулирует индукцию и экспрессию воспалительных медиато-



Рис. 7. Результаты лечения секукинумабом псориаза ладоней. Слева: исходно (ppIGA 4), в середине: неделя 16 (ppIGA 2), справа: неделя 32 (ppIGA 2)

ров, в том числе колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ, Г-КСФ), хемокинов (CXCL1, CXCL5, ИЛ-8, CCL2, CCL7), металлопротеиназ, ИЛ-6, антимикробных пептидов (дефензины и S100 протеины), а также участвует в защите кожи и слизистых оболочек от кандидозной инфекции, развитие которой можно ожидать при применении секукинумаба. Однако в клинических исследованиях большинство случаев поверхностного кандидоза были легкой или средне-тяжелой степени, легко купировались наружными средствами и не требовали отмены секукинумаба (табл. 2). Среди инфекционных заболеваний, возникновение которых было возможно связано с приемом секукинумаба, чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей легкой или умеренной степени тяжести, например, назофарингит, которые не требовали прекращения лечения. В клинические исследования секукинумаба включали пациентов с латентным туберкулезом (4,8-5,6% больных), которые получали специфическое противотуберкулезное лечение. В течение периода наблюдений случаев реактивации латентного туберкулеза не было.

Увеличения риска развития онкологических заболеваний при лечении секукинумабом выявлено не было. Общая частота возникновения злокачественных опухолей была сопоставима между группами секукинумаба и плацебо. Доклинические исследования свидетельствуют о том, что нейтрализация ИЛ-17А не повышает риск развития опухолей. Секукинумаб не является мощным иммунодепрессантом широкого спектра действия, поэтому риск индукции опухолей (например, рака кожи и лимфомы) под действием онкогенных вирусов расценивается как низкий.

Во всех клинических исследованиях частота серьезных НЯ при лечении секукинумабом в дозах 300 мг и

150 мг составила 7,4% и 6,8%, соответственно, а при приеме плацебо – 7,5%. Таким образом, по безопасности секукинумаб фактически был сопоставим с плацебо.

Заключение

При рассмотрении псориаза в свете системности воспалительного процесса определяющим фактором является тяжесть поражения гладкой кожи. Адекватное и своевременно начатое лечение определяет прогноз в отношении не только клинических симптомов кожного поражения, но и купирования системного воспалительного процесса и контроля над коморбидностями. Конечная цель лечения – улучшение качества жизни и сохранение трудоспособности пациентов. Базисную и биологическую терапию целесообразно проводить в соответствии со стратегией “treat to target” (лечение до достижения цели), которая предполагает длительное использование лекарственных средств, характеризующихся высокими эффективностью и безопасностью и обеспечивающих достижение клинической ремиссии (PASI 100) или значительного улучшения (PASI 90) с максимально длительным сохранением достигнутого эффекта.

Достаточно обширный клинический опыт применения секукинумаба подтверждает его эффективность при псориазе, в частности возможность достижения ответа по критериям PASI 90 и PASI 100 у большинства пациентов, и сохранение достигнутого эффекта на протяжении длительного срока (до 4 лет). Разрешение псориатических поражений сопровождалось значительным улучшением качества жизни пациентов, а при достижении ответа по критериям PASI 100 индекс качества жизни DLQI снижался до 0, т.е. до нормы.

Псориатический артрит чаще развивается у пациен-

ТАБЛИЦА 2. Частота кандидозных инфекций (количество случаев и частота на 100 пациенто-лет) при приеме секукинумаба

	Секукинумаб 300 мг n = 1410	Секукинумаб 150 мг n = 1395	Плацебо n = 793	Этанерцепт n = 323
Кандидозные инфекции (95% ДИ)	41 (3,55) (2,55, 4,82)	21 (1,85) (1,15, 2,84)	2 (1,00) (0,12, 3,61)	4 (1,37) (0,37, 3,51)
Оральный кандидоз	22 (1,89)	8 (0,70)	1 (0,50)	0 (0,00)
Вульвовагинальный кандидоз	10 (0,85)	4 (0,35)	1 (0,50)	0 (0,00)
Кандидоз	5 (0,43)	4 (0,35)	0 (0,00)	0 (0,00)
Желудочный кандидоз	3 (0,26)	1 (0,09)	0 (0,00)	0 (0,00)

тов с тяжелыми формами псориаза, что обосновывает терапию, направленную одновременно на купирование кожного процесса и суставных проявлений артрита. Применение секукинаума позволяет остановить прогрессирование псориатического артрита и способствует полному разрешению дактилитов и энтезитов у 80% пациентов.

Результаты клинических исследований продемонстрировали также высокую безопасность секукинаума в отношении как инфекций, в том числе туберкулезной, так и других нежелательных явлений, характерных для ГИБП (иммуногенность, “эффект ускользания”, злокачественные опухоли). При лечении секукинаумом могут наблюдаться нетяжелые инфекции, преимущественно верхних дыхательных путей, поверхностный кандидоз, нейтропения, однако они обычно не требуют отмены препарата и поддаются лечению стандартными методами.

Безусловно, назначение ГИБП, по нашему глубокому убеждению, должно быть четко обоснованным. В первую очередь их следует применять при тяжелом торпидном течении псориаза и неэффективности стандартной системной терапии. С другой стороны, необходимо менять имеющееся у части практикующих врачей отношение к ГИБП (определенную фобию). В этом плане может быть весьма полезным понимание этиологии и патогенеза заболевания и механизмов действия ГИБП.

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(12):496–509.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. Москва, МДВ, 2014:264 с.
3. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat* 2008; 19(1):5–21.
4. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20(2):52–5.
5. Kimhi O, Caspi D, Borstein N, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum Dis* 2006;65(Suppl. 11):214.
6. Boehncke WH, Boehncke SG. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences. *Ital Dermatol Venerol* 2008;143(5):307–13.
7. Nijsten T, Wakke M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* 2009;129(7):1601–3.
8. Бакулев А.Л. Стратегия “лечение до достижения цели” при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии 2016;5:32–8.
9. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007;16(10):779–98.
10. Piruzian E, Bruskin S, Ishkin A, et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst Biol* 2010;4:41.
11. Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol Res* 2005;32(1–3):45–56.
12. Wagner EF, Schonhaler HB, Guinea-Viniegra J, Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse models. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(12):704–14.
13. Nestle FO. Psoriasis. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:65–75.
14. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(6):1059–68.

15. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015;29(4):241–58.
16. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1445–52.
17. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis. Results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.
18. Thaçi 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(3):400–9.
19. Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates sustained high efficacy and a favorable safety profile in moderate to severe psoriasis patients through 4 years of treatment. EADV 2016, Oral Presentation.
20. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373(14):1329–39.
21. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. 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;386:1137–46.
22. Mease P, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis through 3 years: efficacy and safety results from a phase 3 trial *Arthritis Rheumatol* 2016;68 (Suppl.10), Abstract 961.
23. <http://www.prnewswire.com/news-releases/novartis-late-breaking-data-show-cosentyx-continues-to-deliver-high-skin-clearance-for-majority-of-psoriasis-patients-at-four-years-300337596.html>.
24. Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008;216(3):260–70.
25. Revicki D, et al. Relationship between clinical response and HRQOL in psoriasis. *Dermatology* 2008;216:260–70.
26. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, et al. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010;20(1):62–7.
27. Armstrong AW, Robertson AD, 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):1180–5.
28. Данные предоставлены компанией Новартис. Архив фото пациентов из исследования TRANSFIGURE (CAIN457A2313).
29. Данные предоставлены компанией Новартис. Архив фото пациентов из исследования GESTURE (CAIN457A2312).

Inhibition of interleukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis

L.S. Kруглова, S.V. Moiseev

Advances in our understanding of etiology and pathogenesis of psoriasis resulted in the development of novel biologic agents. Experience of clinical use of biologic agents showed certain disadvantages of these medications, i.e. primary inefficacy in a proportion of patients, escape phenomenon, and safety issues. An article reviews the clinical studies of secukinumab, a monoclonal antibody to IL-17A, in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words. *Psoriasis, psoriatic arthritis, systemic inflammation, biologic agents, IL-17A antagonist, secukinumab, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 5–12.