

АНАЛИЗ РИСКОВ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ИНГИБИТОРОВ TNF-А И IL-17А ПРИ ПСОРИАЗЕ

**Сарсур Ш.Х.Р. ORCID ID 0000-0002-9565-5469,
Руднева Н.С. ORCID ID 0000-0002-0621-5518**

Государственное учреждение здравоохранения «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Россия, Тула, e-mail: dr.shadi.sarsour@gmail.com

Псориаз – рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся различными сопутствующими заболеваниями. При неэффективности традиционных методов лечения генно-инженерные биологические препараты являются альтернативой терапии, однако выбор правильного препарата может оказаться сложной задачей вследствие наличия у каждого из них определенных недостатков. Цель – определение безопасности применения адалимумаба и иксекизумаба в лечении пациентов с псориазом. Исследование проводилось с участием 140 пациентов – 87 (62,14 %) мужчин и 53 (37,86 %) женщин в возрасте 18–60 лет. Безопасность проводимой терапии оценивалась через 4, 8, 12, 56 недель и 2 года от начала исследования. Оценка безопасности и переносимости лечения проводилась с учетом нежелательных реакций и побочных явлений на фоне проводимой терапии. Псориаз с хорошей эффективностью поддается лечению генно-инженерными биологическими препаратами. Во время лечения адалимумабом и иксекизумабом не было установлено тяжелых побочных реакций, которые требовали отмены или замены лечения. В отдаленном периоде также побочных явлений не зарегистрировано, что говорит о хорошей переносимости препаратов. Иксекизумаб и адалимумаб показали одинаково высокую безопасность и отсутствие побочных реакций и нежелательных явлений у взрослых пациентов с псориазом при лечении.

Ключевые слова: псориаз, биологическая терапия, адалимумаб, иксекизумаб, безопасность лечения.

RISK ANALYSIS AND ADVERSE EVENTS OF TNF-A AND IL-17A INHIBITORS IN PSORIASIS

**Sarsur Sh.Kh.R. ORCID ID 0000-0002-9565-5469,
Rudneva N.S. ORCID ID 0000-0002-0621-5518**

Tula Regional Clinical Skin-Venereological Dispensary, Russia, Tula, e-mail: dr.shadi.sarsour@gmail.com

Psoriasis is a recurrent inflammatory skin disease accompanied by various concomitant diseases. If traditional treatment methods are ineffective, genetically engineered biological drugs are an alternative to therapy, however, choosing the right drug can be difficult due to the presence of certain disadvantages for each of them. The aim is to determine the safety of adalimumab and ixekizumab in the treatment of patients with psoriasis. The study was conducted with the participation of 140 patients – 87 (62.14 %) men and 53 (37.86 %) women aged 18–60 years. The safety of the therapy was assessed after 4, 8, 12, 56 weeks and 2 years from the start of the study. The assessment of the safety and tolerability of the treatment was carried out taking into account the adverse reactions and side effects on the background of the therapy. Psoriasis can be treated with genetically engineered biological drugs with good efficacy. During treatment with adalimumab and ixekizumab, no severe adverse reactions were detected that required discontinuation or replacement of treatment. In the long-term period, there were also no side effects, which indicates a good tolerability of the drugs. Ixekizumab and adalimumab have shown equally high safety and absence of adverse reactions and adverse events in adult patients with psoriasis during treatment.

Keywords: psoriasis, biological therapy, adalimumab, ixekizumab, treatment safety.

Введение

Псориаз – рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся различными сопутствующими осложнениями. Заболевание в значительной степени распространенное. Так, по состоянию на 2019 г. по всему миру было зарегистрировано более 4,5 млн случаев заболевания псориазом. При этом наиболее высокий уровень заболеваемости регистрируется в странах с высоким уровнем социально-экономического развития (112,6 на

100 тыс. чел., 95 % доверительный интервал (ДИ) 108,9–116,1), частота выявления зависит также от возраста и географического региона, его численность выше в странах, расположенных дальше от экватора [1, 2].

В структуре системных поражений выделяют несколько клинических форм псориаза. Медицинские возможности в лечении пациентов с псориазом существенно расширились, однако существующие методы лечения лишь облегчают симптомы, но не излечивают болезнь у значительной части пациентов.

Псориаз связан с другими серьезными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, злокачественные заболевания эндокринные патологии, психоневрологические состояния. Наиболее распространенным осложнением является псориатический артрит [3, 4]. Псориаз заметное негативное влияние оказывает на качество жизни пациентов [5]. Кроме того, псориаз добавляет весомую долю к учету смертности населения от всех причин [6]. Наибольшее число случаев приходится на вульгарный или бляшечный псориаз – порядка 90 % от всех случаев. Эта форма также связана с рядом сопутствующих заболеваний, включая псориатический артрит, кардиометаболические заболевания и депрессию [7].

Глубокое понимание патогенеза псориаза помогает находить новые терапевтические мишени и разрабатывать эффективные инновационные методы лечения, поэтому оно имеет важное клиническое значение.

Генно-инженерные биологические препараты являются препаратами для лечения при неэффективности традиционных методов. Моноклональные антитела (мАт) используются при разработке методов иммунотерапии, направленных на борьбу с различными заболеваниями, такими как аутоиммунные патологии, включая псориаз и его среднетяжелые и тяжелые формы. Использование биологических препаратов произвело революцию в лечении пациентов с псориазом, но выбор правильного препарата может оказаться сложной задачей. В настоящее время существует множество биологических препаратов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [8].

Для пациентов с легким псориазом наружная терапия остается основой лечения, и она включает кортикостероиды для дерматологического применения, аналоги витамина D, ингибиторы кальциневрина и кератолитики. Биологические препараты рекомендуются для лечения средней и тяжелой степени течения псориаза. Эта группа препаратов эффективна и имеет высокий профиль безопасности.

Псориаз характеризуется чрезвычайно сложным иммунологическим патогенезом, затрагивающим как врожденную, так и адаптивную иммунную систему (рис. 1).

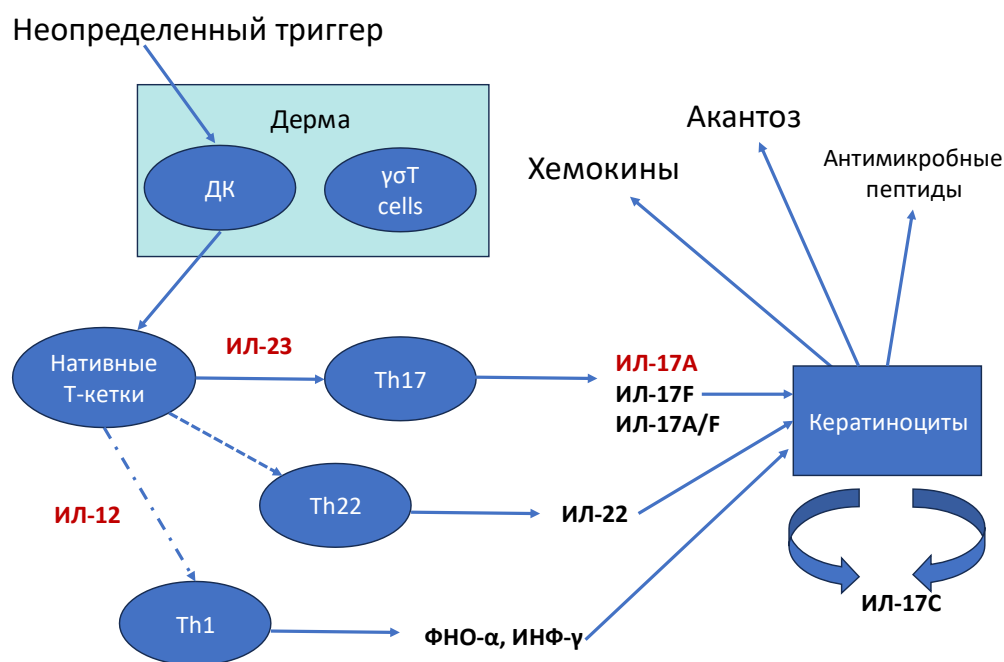


Рис. 1. Патогенез псориаза: ДК – дермальные клетки, ИЛ – интерлейкин, Th1 – Т-хелперы 1-го типа, Th17 – Т-хелперы 17-го типа, Th22 – Т-хелперы 22-го типа, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИНФ-γ – интерферон-гамма.

Примечание: составлен авторами на основе источника [9]

Нарушение активности Т-клеток приводит к гиперпролиферации и аномальной дифференцировке кератиноцитов, которые привлекают дендритные клетки, высвобождающие интерлейкин (ИЛ)-12 и 23. ИЛ-22 и ИЛ-23 активируют два типа Т-клеток: Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 17 (Th17), которые высвобождают псориазные цитокины ИЛ-17, интерферон (ИФН)-γ, фактор некроза опухоли (ФНО)-α и ИЛ-22. Ключевую роль в патогенезе псориаза играет цитокиновый каскад. Первым пусковым цитокином является ФНО-α. Блокирование этого цитокина является эффективным методом лечения псориаза. Группа ингибиторов ФНО-α включают этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб и инфликсимаб [10].

Альтернативные биологические препараты нацелены на ингибирование интерлейков: устекинумаб блокирует субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, секукинумаб, иксекизумаб, бимекизумаб и бродалумаб нацелены на ИЛ-17; гуселькумаб, тилдракизумаб, рисанкизумаб и мирикизумаб направлены на ингибирование субъединицы p19 ИЛ-23. Для лечения пациентов с псориазическим артритом одобрены также биологические препараты, которые ингибируют ФНО-α, p40ИЛ-12/23 и ИЛ-17.

В состав пероральных лекарственных средств для лечения псориаза включают традиционные препараты, такие как ацитретин, метотрексат, циклоспорин и модифицированные ингибитор фосфодиэстеразы 4 – апремиласт.

Для изменения физиологических процессов в коже с целью достижения ремиссии кожных заболеваний в составе фототерапии используется многократное контролируемое воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения. Наиболее часто назначаемая фототерапия, используемая для лечения бляшечного псориаза, – это узкополосная УФ-В-фототерапия (UVB) с длиной волны от 280 до 320 нм [11]. Сочетание фототерапии в режиме узкополосного В-излучения с режимом А (UVA) с длиной волны от 320 до 400 нм и псораленом (природное соединение из группы линейных фуранокумаринов) хорошо зарекомендовало себя как метод лечения псориаза [12].

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α) – провоспалительный цитокин, играет важную роль в патогенезе псориаза. У пациентов с псориазом повышенные уровни ФНО- α в коже и сыворотке крови, которые значимо коррелируют с тяжестью заболевания. После успешного лечения псориаза уровни ФНО- α снижаются до нормальных значений [13, 14].

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое, моноклональное антитело против ФНО- α . Он с высокой специфичностью связывается с ФНО- α и блокирует его взаимодействие с рецепторами p55, так и с p75, нейтрализуя биологическую активность. Адалимумаб хорошо зарекомендовал себя для лечения хронического псориаза средней и тяжелой степени у взрослых и совсем недавно был одобрен в Европейском союзе для применения у детей с тяжелым хроническим бляшечным псориазом.

Иксекизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к интерлейкину 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф), относящемуся к подклассу иммуноглобулинов G4 (IgG4), продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении бляшечного псориаза средней и тяжелой степени. Препарат проявляет иммунодепрессивное влияние, эффективно взаимодействует с мишенью ИЛ17А, нейтрализуя его, снижая воспаление и его патологические последствия. Иксекизумаб одобрен к применению в Российской Федерации и в Европейском союзе. Препарат назначают взрослым пациентам с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени в активной фазе, которым назначена комплексная терапия или фототерапия, а также его применяют для лечения пациентов с активным псориатическим артритом [15].

Цель исследования – определение безопасности применения адалимумаба и иксекизумаба в лечении пациентов с псориазом.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 140 пациентов, из них 87 (62,14 %) мужчин и 53 (37,86 %) женщины в возрасте 18–60 лет (средний возраст $38,2 \pm 11,7$ лет). У всех участников исследования был подтвержден диагноз бляшечного (вульгарного) псориаза. Все участники исследования получили информацию о предстоящем исследовании, в соответствии с принятым порядком дали письменное согласие на участие в нем.

Пациенты были разделены на две равные группы по 70 чел. методом случайных чисел. Первой группе пациентов была назначена терапия препаратом адалимумаб, второй группе – препаратом иксекизумаб. Оценка эффективности лечения проводили через 4, 8, 12, 56 недель лечения и через 2 года.

Все участники исследования проходили медицинское обследование согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с псориазом. Были проведены клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, наличие антител на инфекции (вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис). Общеклинические анализы проводились один раз в две недели.

Результаты исследования и их обсуждение

Участники исследования обеих групп переносили терапию хорошо. В каждой группе исследования наблюдалось по одному сердечно-сосудистому осложнению: в группе применения иксекизумаба была установлена синусовая аритмия, в группе применения адалимумаба – тахикардия. Осложнения были купированы самостоятельно и не требовали назначения специального лечения или отмены препарата.

В первой группе у двоих пациентов также был установлен стоматит. Во второй группе стоматит ни у кого не регистрировали. Тромбоцитопения была установлена только у одного пациента первой группы, во второй группе тромбоцитопении выявлено не было. В обеих группах не отмечено других нежелательных реакций и осложнений, которые требовали бы отмены препарата (рис. 2).

В группе пациентов, получавших адалимумаб, было выявлено больше побочных реакций, чем в группе иксекизумаб (2,9 % против 0,7 % соответственно).

Таким образом, в группе, получавшей адалимумаб, количество побочных эффектов и нежелательных явлений было выше, чем в группе пациентов, получавших иксекизумаб. Можно сделать вывод о хорошей клинической переносимости обоих препаратов. Побочные эффекты от проводимой терапии в обеих группах имели легкое течение и не требовали отмены препаратов, часто регрессировали самостоятельно даже без отмены препаратов.

Полученные результаты демонстрируют некоторое сходство с опубликованными другими исследователями данными.

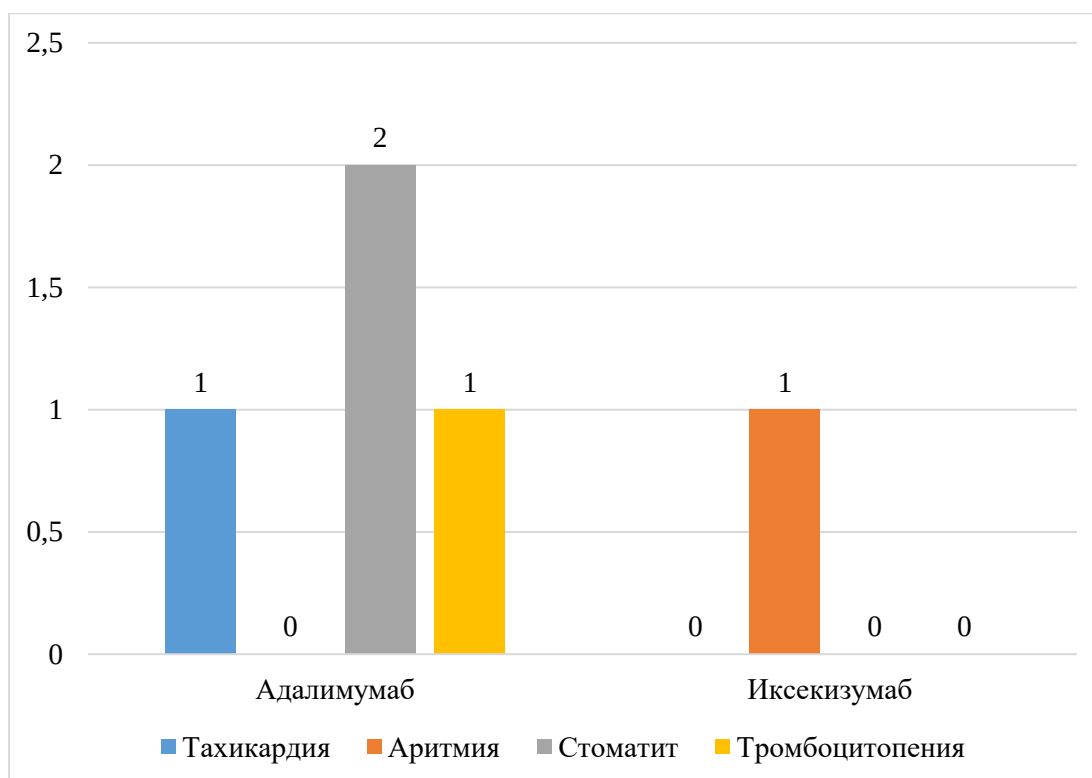


Рис. 2. Побочные эффекты от терапии в обеих группах пациентов с псориазом.

Примечание: составлен авторами на основе собственных исследований

W.M. Wang с соавт. (2020) провели исследование с целью сравнения безопасности биологической терапии в лечении пациентов с псориазом. Пациенты с вульгарным псориазом, получавшие биологические препараты, продемонстрировали выраженный положительный эффект от проводимого лечения. Авторы пришли к мнению, что ингибиторы ФНО- α являются наиболее доступными биологическими препаратами для лечения пустулезного псориаза, а ингибиторы ИЛ-12/23 и ИЛ-17А могут рассматриваться в качестве терапии первой или второй линии при лечении вульгарного псориаза средней и тяжелой степени, рефрактерного к лечению [16].

S.K. Mahil с соавт. (2020) сравнили безопасность и переносимость биологических препаратов пациентами с псориазом. Все биологические препараты были эффективнее по сравнению с плацебо или метотрексатом через 10–16 недель. Анализ показал, что адалимумаб, бродалумаб, цертолизумаб, гуселькумаб, рисанкизумаб, секукинумаб, тилдракизумаб и устекинумаб были сопоставимы в отношении высокой краткосрочной эффективности и переносимости. Инфликсимаб и иксекизумаб авторы отнесли к препаратам с высокой краткосрочной эффективностью, но относительно более низкой переносимостью, чем другие препараты, хотя количество случаев отмены препарата в ходе исследования было низким, поэтому к этим результатам следует относиться с осторожностью [17]. Авторы установили,

что большинство биологических препаратов объединяются в группы по кратковременной эффективности. Эти данные необходимо интерпретировать в контексте долгосрочной эффективности, данных об эффективности, безопасности, дозировки и затрат на приобретение лекарств при принятии решений о лечении.

В исследовании A. Blauvelt с соавт. (2020) с включением 646 пациентов с псориазом, принимавших иксекизумаб, и 3668 пациентов, принимавших адалимумаб, наблюдение вели в среднем 14,0 и 16,5 месяцев соответственно. Применение иксекизумаба было связано со снижением рисков отсутствия персистенции на 19 % по сравнению с адалимумабом, (отношение рисков [OR] = 0,81, 95 % доверительный интервал [ДИ]: 0,69–0,95), 26 % снижением риска прекращения лечения (OR = 0,74, 95 % ДИ: 0,62–0,88) и 28 % снижением риска перехода на другой препарат (OR = 0,72, 95 % ДИ: 0,57–0,91). Тем самым пациенты с псориазом, получавшие иксекизумаб, демонстрировали более длительную ремиссию, более высокую приверженность лечению и меньшую вероятность прекращения лечения или перехода на другой препарат по сравнению с пациентами, получавшими адалимумаб. При этом, по сравнению с пациентами, получающими адалимумаб, у пациентов с псориазом, начавших лечение иксекизумабом, как правило, было хуже общее состояние здоровья и они чаще не реагировали на предыдущие биологические препараты [18].

Таким образом, биологические препараты являются эффективными и безопасными методами лечения псориаза средней тяжести и тяжелого течения, резистентного к стандартным традиционным методам лечения. Генно-инженерные биологические препараты относительно безопасны в лечении псориаза. Однако в процессе накопления данных об эффективности и безопасности имеются определенные противоречия, которые необходимо устранять путем дополнительных сравнительных исследований.

Заключение

Проведенное исследование показало, что оба исследованных генно-инженерных биологических препарата – адалимумаб и иксекизумаб – обладают высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью при лечении пациентов с псориазом средней и тяжелой степени. Наиболее часто при терапии генно-инженерными препаратами возникали нарушения сердечного ритма, тромбоцитопения и стоматит. Несмотря на небольшие различия в частоте неблагоприятных явлений, оба препарата не потребовали отмены терапии. Таким образом, генетически-инженерные биологические препараты представляют собой эффективную и безопасную альтернативу традиционным методам терапии псориаза. Данное исследование будет способствовать расширению понимания возможностей терапии пациентов с псориазом генно-инженерными препаратами и совершенствованию медицинской помощи таким больным.

Список литературы

1. Berna-Rico E., Perez-Bootello J., Abbad-Jaime de Aragon C., Gonzalez-Cantero A. Genetic Influence on Treatment Response in Psoriasis: New Insights into Personalized Medicine // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24 (12). P. 9850. DOI: 10.3390/ijms24129850.
2. Damiani G., Bragazzi N.L., Aksut C.K., Wu D., Alicandro G., McGonagle D. et al. The Global, Regional, and National Burden of Psoriasis: Results and Insights from the Global Burden of Disease 2019 Study // *Front. Med*. 2021. Vol. 8. P. 743180. DOI: 10.3389/fmed.2021.743180.
3. Santus P., Rizzi M., Radovanovic D., Airolidi A., Cristiano A., Conic R. et al. Psoriasis and Respiratory Comorbidities: The Added Value of Fraction of Exhaled Nitric Oxide as a New Method to Detect, Evaluate, and Monitor Psoriatic Systemic Involvement and Therapeutic Efficacy // *BioMed Res. Int*. 2018. P. 3140682. DOI: 10.1155/2018/3140682.
4. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017. Vol. 76. P. 377–390. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
5. Feldman S.R. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2020. Vol. 82. P. 256–257. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.059.
6. Dhana A., Yen H., Yen H., Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2019. P. 80. P. 1332–1343. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.037.
7. Canal-García E., Bosch-Amate X., Belinchón I., Puig L. Nail psoriasis // *Actas Dermosifiliogr*. 2022. Vol. 113 (5). P. 481–490. DOI: 10.1016/j.ad.2022.01.006.
8. Dave R., Alkeswani A. An overview of biologics for psoriasis // *J Drugs Dermatol*. 2021. Vol. 20 (11). P. 1246–1247. DOI: 10.36849/jdd.6040.
9. Jeon C., Sekhon S., Yan D., Afifi L., Nakamura M., Bhutani T. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis // *Hum Vaccin Immunother*. 2017. Vol. 13 (10). P. 2247–2259. DOI: 10.1080/21645515.2017.1356498.
10. Smolen J.S., Mease P., Tahir H., Schulze-Koops H., de la Torre I., Li L. et al. Efficacy and safety of ixekizumab vs adalimumab in psoriatic arthritis: final results at week 52 // *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol. 79 (10). P. 1310–1319. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217372.
11. Armstrong A.W., Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review // *JAMA*. 2020. Vol. 323 (19). P.1945–1960. DOI: 10.1001/jama.2020.4006.
12. Elmetts C.A., Lim H.W., Stoff B., Connor C., Cordoro K.M., Lebwohl M. et al. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the

management and treatment of psoriasis with phototherapy // J. Am. Acad. Dermatol. 2019. Vol. 81. P. 775–804. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.042.

13. Tokuyama M., Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21 (20). P. 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488.

14. Yiu Z.Z.N., Becher G., Kirby B., Laws P., Reynolds N.J., Smith C.H. et al. Drug survival and effectiveness of biologics in psoriasis // JAMA Dermatol. 2022. Vol. 158 (10). P. 1131–1141. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.2909.

15. Марусенко И.М., Сакович О.Н. Эффективность ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба при псориатическом артрите: данные реальной клинической практики // Современная ревматология. 2021. № 3. С. 86–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-86-90.

16. Wang W.M., Jin H.Z. Biologics in the treatment of pustular psoriasis // Expert Opin Drug Saf. 2020. Vol. 19 (8). P. 969–980. DOI: 10.1080/14740338.2020.1785427.

17. Mahil S.K., Ezejimofor M.C., Exton L.S., Manounah L., Burden A.D., Coates L.C. et al. Biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis // Br J Dermatol. 2020. Vol. 183 (4). P. 638–649. DOI: 10.1111/bjd.19325.

18. Blauvelt A., Shi N., Burge R., Malatestinic W.N., Lin C.Y., Lew C.R. et al. Comparison of Real-World Treatment Patterns Among Psoriasis Patients Treated with Ixekizumab or Adalimumab // Patient Prefer Adherence. 2020. Vol. 14. P. 517–527. DOI: 10.2147/PPA.S233993.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.