



## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

# Влияние аспектов безопасности на выбор терапии у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Клиника ревматологии университетской клинической больницы №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

При выборе терапии для пациентов с псориазом и псориатическим артритом необходимо учитывать не только эффективность метода лечения, но и его безопасность. Актуальность данного аспекта обусловлена тем, что псориатическая болезнь часто ассоциируется с развитием различных патологических состояний, в частности сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертонии и др., которые могут ограничивать спектр возможных терапевтических опций. В статье обсуждается профиль безопасности препаратов, которые рекомендуется применять при недостаточной эффективности или непереносимости стандартных базисных противовоспалительных препаратов или при наличии противопоказаний к их назначению. К данной группе лекарственных средств относятся ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт), ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ , моноклональные антитела к интерлейкинам 12 и 23 (устекинумаб) и интерлейкину 17А (секукинумаб). Апремиласт — это первый представитель низкомолекулярных базисных противовоспалительных препаратов таргетного действия. Благодаря непептидной структуре он предназначен для приема внутрь и не обладает иммуногенностью. Все генно-инженерные биологические препараты в той или иной степени повышают риск развития инфекций и реактивации латентного туберкулеза. По данным клинических исследований и результатов ретроспективной оценки риска развития инфекций, требующих госпитализации, у пациентов с псориазом и псориатическим артритом апремиласт в меньшей степени влияет на частоту развития инфекционных осложнений.

**Ключевые слова.** Псориаз, псориатический артрит, безопасность, ингибиторы ФНО- $\alpha$ , устекинумаб, секукинумаб, апремиласт.

**Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 59-65.**

**П**сориаз — это хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, распространенность которого в общей популяции составляет около 2% [1]. Псориатический артрит (ПсА) развивается примерно у каждого третьего больного псориазом и может сопровождаться воспалением энтезисов (энтезит) и сухожильев пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сacroилиит) [2,3]. Поражение кожи обычно отмечается до появления болей в суставах, однако у части пациентов артрит и псориаз развиваются одновременно, или артрит предшествует возникновению поражения кожи. При этом четкая корреляция между тяжестью псориаза кожи и наличием ПсА отсутствует.

Современные подходы к лечению ПсА изложены в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) [4,5]. У пациентов с периферическим артритом, особенно при наличии неблагоприятных прогностических признаков, таких как поражение нескольких суставов, структурные изменения, лабораторные признаки активности (высокие СОЭ и уровень С-реактивного белка) и/или внесуставные проявления, лечение целесообразно начинать с метотрексата, эффективная доза которого составляет 15-25 мг/нед. Также возможно назначение других представителей базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

При плохой переносимости, неэффективности или наличии противопоказаний к БПВП могут быть назначены апремиласт, ингибирующий фосфодиэстеразу 4 типа (ФДЭ 4), и различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкинов-12/23 (ИЛ-12/23) (устекинумаб) и интерлейкина-17А (ИЛ-17А) (секукинумаб). Все указанные препараты эффективны не только в лечении ПсА, но и псориаза и, соответственно, оказывают благоприятное влияние на различные проявления псориагической болезни. В данной статье рассматривается профиль безопасности перечисленных препаратов при лечении пациентов с псориазом и ПсА, а также затрагиваются основные аспекты, влияющие на выбор метода лечения.

### Апремиласт

Апремиласт (Отесла®) – это первый и единственный представитель низкомолекулярных БПВП таргетного действия для лечения псориаза и ПсА. Он не является белком (в отличие от ГИБП), не обладает иммуногенностью и предназначен для приема внутрь (30 мг два раза в день). Апремиласт оказывает селективное ингибирующее действие на ФДЭ 4, которая разрушает цАМФ [6]. Увеличение содержания цАМФ в клетках, экспрессирующих ФДЭ 4, сопровождается подавлением синтеза многих провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 12, 17, 22, 23, и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CCL4), которые играют роль в развитии псориаза и ПсА. Таким образом, апремиласт действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [7].

Эффективность и профиль безопасности апремиласта у пациентов с псориазом и ПсА установлены, соответственно, в двух программах клинических исследований 3 фазы (ESTEEM и PALACE) [8]. Во всех исследованиях продемонстрирована эффективность препарата в отношении как кожных проявлений, так и симптомов ПсА. При оценке долгосрочных (4 года) данных было показано, что эффект апремиласта со временем стабильно нарастает при сохранении благоприятного профиля безопасности. На основании результатов рандомизированных клинических исследований апремиласт был зарегистрирован в США, Европейском Союзе, Российской Федерации и других странах для лечения псориаза и ПсА у пациентов, не ответивших на терапию с применением стандартных БПВП, с непереносимостью или наличием противопоказаний к ним. Следует отметить, что в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании PALACE 4 эффективность и безопасность апремиласта была также продемонстрирована у пациентов с ПсА, которые ранее не получали стандартные БПВП [9].

Отличительной особенностью апремиласта являются очень хорошая переносимость и отсутствие риска развития серьезных осложнений, в частности оппортунистических инфекций, туберкулеза, а также онкологических

заболеваний. В клинических исследованиях основными нежелательными явлениями были желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота и рвота [10]. Обычно они носили легкий или умеренный характер, возникали в первые 2 недели приема препарата и проходили в течение первых 4 недель применения. Также при лечении апремиластом встречались инфекции верхних дыхательных путей и головная боль, в том числе напряжения [8]. При длительном применении апремиласта (до 156 недель в исследованиях ESTEEM и до 208 недель в исследованиях PALACE) частота и тяжесть нежелательных явлений не нарастали, при этом новых нежелательных реакций выявлено не было [11,12].

В клинических исследованиях у отдельных пациентов отмечалось возникновение депрессии, которая встречалась как в группе апремиласта, так и плацебо. В исследовании ESTEEM частота депрессии в группах апремиласта и плацебо составила 1,2% и 0,5%, соответственно, а в исследовании PALACE – 0,9% и 0,7%. У пациентов с псориазом депрессия ни в одном случае не потребовала прекращения лечения, в то время как у больных ПсА частота отмены апремиласта из-за депрессии составила 0,2% (3 из 1945 пациентов). Следует отметить, что псориаз сам по себе ассоциируется с депрессией [13], а в исследованиях ESTEEM лечение апремиластом у больных псориазом вызывало уменьшение депрессивных симптомов [8]. Соответственно, депрессия не является основанием для отказа от лечения, однако в таких случаях следует соблюдать осторожность и тщательно контролировать психологическое состояние пациентов, которые изначально были подвержены развитию данного расстройства.

В клинических исследованиях ESTEEM и PALACE снижение массы тела более чем на 5% отмечалось у 11-14% пациентов, получавших апремиласт, и у 4-6% больных групп плацебо [8]. Снижение массы тела ни в одном случае не расценивалось как серьезное нежелательное явление, не было четко связано с желудочно-кишечными нарушениями и не имело каких-либо отдаленных последствий.

При длительном лечении апремиластом у больных псориазом и ПсА не было выявлено увеличения риска возникновения серьезных инфекций, сердечно-сосудистых исходов или онкологических заболеваний. Частота их развития оставалась очень низкой [14,15]. Не было зарегистрировано случаев возникновения оппортунистических инфекций или реактивации туберкулеза.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек апремиласт применяют в стандартной дозе. Только при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу снижают до 30 мг один раз в сутки. При нарушении функции печени дозу апремиласта менять не следует. Во время приема апремиласта не требуется мониторирование каких-либо лабораторных показателей.

Таким образом, апремиласт представляет собой первый и единственный таргетный синтетический БПВП,

предназначенный для приема внутрь и характеризующийся стабильным, нарастающим со временем эффектом в отношении как кожных, так и суставных проявлений, очень хорошей переносимостью и оптимальным профилем безопасности. Основными нежелательными явлениями при применении апремиласта были преходящие желудочно-кишечные нарушения, которые обычно не препятствовали продолжению лечения. Апремиласт назначают при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др.

### Ингибиторы ФНО- $\alpha$

Ингибиторы ФНО- $\alpha$ , к числу которых относят инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол и голимумаб, на протяжении многих лет используются для лечения псориаза и ПсА. Эффективность и профиль безопасности данных препаратов изучались в рандомизированных клинических исследованиях и в реальной клинической практике, что отражено в многочисленных международных регистрах. При оценке безопасности ингибиторов ФНО- $\alpha$  следует учитывать, что эта группа препаратов достаточно неоднородна. Например, этанерцепт, в отличие от других ингибиторов ФНО- $\alpha$ , представляет собой не моноклональные антитела, а гибридную димерную белковую молекулу, состоящую из ФНО-рецептора и Fc-фрагмента человеческого IgG1. Инфликсимаб – это химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , а адалимумаб и голимумаб – человеческие антитела. Цертолизумаб пегол представляет собой Fab-фрагмент человеческого антитела, соединенный с полиэтиленгликолем. Инфликсимаб вводят внутривенно, в то время как остальные ингибиторы ФНО- $\alpha$  предназначены для подкожного применения.

Кроме того, результаты оценки профиля безопасности ингибиторов ФНО- $\alpha$  зависят от показания к их назначению. Так, по данным регистров BIOBADA-DERM и BIOBADASER, частота серьезных и смертельных нежелательных явлений при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  у больных псориазом была почти в два раза ниже, чем у пациентов с ревматоидным артритом (отношение рисков 0,54) [16]. У первых была выше частота нежелательных явлений со стороны кожи и мягких тканей и гепатобилиарной системы, в то время как у вторых чаще встречались инфекции, инфузионные реакции, нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

Все ингибиторы ФНО- $\alpha$  подавляют системный иммунный ответ и повышают риск развития инфекций, хотя серьезные и оппортунистические инфекции встречаются достаточно редко. S. Minozzi и соавт. провели мета-анализ 71 рандомизированного контролируемого исследования (n=22760) и 7 открытых исследований (n=2236) применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  для лечения пациентов с различными ревматическими заболеваниями,

включая ПсА [17]. Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  ассоциировалось с увеличением риска любых инфекций (на 20%), серьезных инфекций (на 40%) и туберкулеза (на 250%) по сравнению с контролем. Частота серьезных инфекций была относительно невысокой (2,6% против 2,0% в контрольных группах), а риск их развития при лечении голимумабом и этанерцептом был ниже, чем при применении других препаратов этой группы.

Особое беспокойство при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  вызывает возможность реактивации латентной туберкулезной инфекции. Развитие туберкулеза было отмечено у 0,6% пациентов, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , и ни у одного больного контрольной группы. Полагают, что вероятность туберкулеза при применении инфликсимаба и адалимумаба выше, чем при лечении этанерцептом [18,19]. Вероятно, это связано с тем, что этанерцепт в меньшей степени нарушает формирование гранул, которые препятствуют распространению микобактерий [20]. В последние годы случаи туберкулеза при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  встречаются очень редко благодаря широкому скринингу (рентгенография грудной клетки, кожные пробы) и лечению латентной туберкулезной инфекции перед назначением ГИБП.

Данные о риске развития инфекционных осложнений при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  у пациентов с псориазом носят достаточно противоречивый характер. Например, при анализе британского проспективного регистра BADBIR (n=9038) не было выявлено увеличения риска возникновения серьезных инфекций при лечении адалимумабом и этанерцептом по сравнению с БПВП, включая метотрексат [21]. Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что ингибиторы ФНО- $\alpha$ , особенно этанерцепт, вероятно, не оказывают влияние на течение хронического гепатита С и безопасны для пациентов, инфицированных HCV [22,23]. В то же время препараты этой группы могут вызвать реактивацию HBV-инфекции [24], для профилактики которой рекомендуется противовирусная терапия.

Возможность увеличения риска развития злокачественных новообразований, особенно лимфомы, при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  остается спорной. В 2006 году исследователи из клиники Мейо при мета-анализе клинических исследований препаратов этой группы у пациентов с ревматоидным артритом выявили трехкратное увеличение риска развития злокачественных новообразований, особенно при применении высоких доз ингибиторов ФНО- $\alpha$  [25]. Однако повышенный риск канцерогенеза не был подтвержден в более крупном мета-анализе клинических исследований по применению ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов с различными ревматическими заболеваниями, а также в постмаркетинговых исследованиях [26]. В когортном исследовании у 5889 пациентов с псориазом лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  увеличивало риск развития базальной плоскоклеточной карциномы (в 1,8 раза) по сравнению с таковым при применении небиологиче-

ских препаратов [27]. Нельзя исключить, что выявленная взаимосвязь могла отражать вклад самого заболевания или других методов лечения, прежде всего ПУВА-терапии. Например, в одном исследовании у больных псориазом при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  немеланомный рак кожи развивался в несколько раз чаще и значительно быстрее, чем у пациентов с ревматоидным артритом [28]. Хотя связь между введением ингибиторов ФНО- $\alpha$  и развитием рака кожи у больных псориазом окончательно не установлена, тем не менее, при применении препаратов этой группы следует соблюдать осторожность.

К возможным побочным эффектам ингибиторов ФНО- $\alpha$  относятся демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Т. Zhu и соавт. проанализировали частоту развития подобных осложнений при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  у больных псориазом на основании опубликованных данных [29]. В клинических исследованиях рассеянный склероз развился у 1 из 6690 пациентов, получавших этанерцепт, 1 из 2322 больных, получавших инфликсимаб, и ни у одного из 5204 пациентов, которым проводили лечение адалимумабом. В клинической практике было описано 19 случаев возникновения демиелинизирующих заболеваний при применении ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  не следует назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, а у больных с легкой или средне-тяжелой сердечной недостаточностью их следует применять с осторожностью [30].

При лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  описаны редкие случаи псориазоподобного пустулезного поражения ладоней и/или подошв, механизм развития которого остается непонятным [31].

При применении всех ГИБП могут наблюдаться реакции в месте инъекции, риск которых при введении этанерцепта был выше, чем при назначении инфликсимаба и адалимумаба [32].

Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  может сопровождаться образованием антител, которые могут снижать эффективность лечения препаратами этой группы. S. Tomas и соавт. провели мета-анализ 68 исследований более чем у 14000 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$  [33]. В целом частота образования антител к препаратам этой группы составила 12,7%. Она была самой высокой при применении инфликсимаба (25,3%) и адалимумаба (14,1%), ниже при лечении цертолизумабом (6,9%) и голимумабом (3,8%) и самой низкой при назначении этанерцепта (1,2%).

### Устекинумаб

Устекинумаб — это полностью человеческие IgG1 $\kappa$  моноклональные антитела, которые связываются с р40 субъединицей ИЛ-12 и ИЛ-23 и блокируют взаимодействие этих цитокинов со специфическими рецепторами (ИЛ-12R1) [34]. Эффективность и безопасность устекинумаба установлены у больных среднетяжелым и тяже-

лым бляшечным псориазом, ПСА, а также активной болезнью Крона у взрослых. Препарат используется для лечения псориаза в течение почти 10 лет, поэтому его безопасность изучалась не только в клинических исследованиях, но и в обычной клинической практике.

В клинических исследованиях 2-3 фазы безопасность устекинумаба оценивалась более чем у 3000 больных псориазом, причем более 800 из них продолжали лечение в течение, по крайней мере, 5 лет [35]. В этих исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями (2-8%) были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, утомляемость и диарея, однако их частота не отличалась от таковой в группах плацебо и не зависела от дозы препарата (45 или 90 мг). Профиль безопасности устекинумаба при более длительном лечении существенно не менялся. Пациенты с генетическим дефицитом ИЛ-12/ИЛ-23 восприимчивы к диссеминированным инфекциям, вызванным микобактериями и сальмонеллой. Однако при длительной терапии устекинумабом случаев активного туберкулеза, грибковых инфекций, сальмонеллеза или атипичных микобактериальных инфекций зарегистрировано не было [36]. В инструкции по применению указано, что устекинумаб может увеличить риск инфекционных осложнений и реактивации латентного туберкулеза. Во время плацебо-контролируемого периода клинических исследований у пациентов с псориазом (первые 12 недель) частота любых инфекций в группах устекинумаба была выше, чем в группах плацебо (27% и 24%, соответственно), однако частота серьезных инфекций была низкой и практически одинаковой в обеих группах (0,3% и 0,4%). При более длительном наблюдении (медиана — 3,2 года) серьезные инфекции при лечении устекинумабом были зарегистрированы у 2,8% пациентов (0,01 на пациента в год) [37]. Согласно данным регистра PSOLAR у 11466 пациентов с псориазом (22311 пациенто-лет наблюдения) частота серьезных инфекций (в основном пневмонии и целлюлита) при лечении устекинумабом была несколько ниже (0,83 на 100 пациенто-лет), чем при применении этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба (1,47, 1,97 и 2,49 на 100 пациенто-лет, соответственно), однако интерпретировать эти данные следует с осторожностью [38]. Как и ингибиторы ФНО- $\alpha$ , устекинумаб может вызвать реактивацию латентной HBV-инфекции и, вероятно, HCV-инфекции, если пациент не получает противовирусную терапию [39]. У пациентов с ПСА результаты оценки профиля безопасности устекинумаба были сходными [40].

При лечении устекинумабом были зарегистрированы отдельные случаи быстрого развития базальной плоскоклеточной карциномы кожи [41], хотя ее связь с препаратом не установлена. В регистре PSOLAR не было выявлено увеличения риска развития злокачественных новообразований при длительном лечении устекинумабом [42]. Таким образом, данные о профиле безопасности препарата в отношении онкологических заболеваний носят спорный характер.



При лечении устекинумабом описаны два случая возникновения синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии — редкого состояния, которое проявляется головной болью, судорогами, нарушениями зрения [43].

Применение устекинумаба, как и ингибиторов ФНО- $\alpha$ , у больных псориазом не сопровождалось увеличением риска основных сердечно-сосудистых исходов [44,45].

В клинических исследованиях образование антител к устекинумабу отмечалось примерно у 6% больных и ассоциировалось со снижением концентрации препарата в сыворотке, а, следовательно, его эффективности. Но при этом риск реакций в месте введения не увеличивался [37].

Таким образом, результаты клинических исследований и данные регистров продемонстрировали оптимальные показатели профиля безопасности устекинумаба у больных псориазом и ПсА. В инструкции по применению препарата указано, что он может увеличивать риск инфекционных осложнений и реактивации латентной туберкулезной инфекции, однако частота серьезных инфекций при применении устекинумаба была низкой (описаны случаи туберкулеза с внегочной локализацией). В клинических исследованиях у небольшой части пациентов с псориазом наблюдали формирование антител к устекинумабу, которые могут приводить к снижению эффективности лечения.

### Секукинумаб

Секукинумаб — это человеческие IgG1 $\kappa$  моноклональные антитела, которые селективно связываются с ИЛ-17А и блокируют его взаимодействие со специфическими рецепторами [46]. ИЛ-17А вызывает выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов, играющих роль в развитии псориаза. Результаты опытов на мышах и клинических исследований свидетельствуют о том, что ИЛ-17А принимает участие в защите слизистых оболочек и кожи от микроорганизмов, таких как *Candida albicans*, однако подавление ИЛ-17А мало влияет на системный иммунный ответ [46].

Эффективность и безопасность секукинумаба установлены у больных среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, ПсА, а также анкилозирующим спондилитом. В 10 клинических исследованиях 2 и 3 фазы принимали участие 3993 больных; 3430 из них получали секукинумаб, 323 — этанерцепт и 793 — плацебо. Длительность наблюдения составляла 52 недели [47]. Основными нежелательными явлениями при лечении секукинумабом были назофарингит, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Частота инфекций, требовавших антимикробной терапии, в течение первых 12 недель была сопоставимой при подкожном введении секукинумаба в дозах 300 и 150 мг и этанерцепта (11,1%, 9,0% и 9,9%, соответственно) и достоверно выше, чем в группе плацебо (7,4%). В течение 52 недель частота инфекционных осложнений также существенно не отличалась в группах секукинумаба и этанерцепта. Серьезные инфекции встречались

нечасто, а случаев диссеминированной герпетической инфекции или реактивации туберкулеза зарегистрировано не было. Хотя общая частота кандидозных инфекций кожи и слизистых оболочек при лечении секукинумабом была невысокой, тем не менее, она зависела от дозы (3,55 и 1,85 на 100 пациенто-лет) и превышала таковую в группах этанерцепта (1,37 на 100 пациенто-лет) и плацебо (0). Все случаи кандидоза были легкими или среднетяжелыми, подавались лечению стандартными средствами и не потребовали отмены препарата. Сходные результаты были получены в исследованиях у больных ПсА [48]. В этих исследованиях также было отмечено увеличение частоты кандидоза слизистых оболочек и кожи при отсутствии существенного повышения риска других инфекционных осложнений.

Как и любой генно-инженерный биологический препарат, секукинумаб может вызывать реакции в месте подкожного введения. Однако в исследовании FIXTURE частота их в группах секукинумаба была ниже, чем в группе этанерцепта — 0,7% и 11,1%, соответственно [49].

В клинических исследованиях у больных псориазом отмечались случаи нейтропении, при этом в 77% случаев она относилась к 1-й степени [50]. Число нейтрофилов чаще всего быстро восстанавливалось самостоятельно. Частота нейтропении  $\geq 2$  степени не зависела от дозы секукинумаба и была ниже, чем при лечении этанерцептом (3,8-4,1 на 100 пациентов-лет против 7,2 на 100 пациенто-лет). Случаев тяжелой нейтропении (4 степени) при введении секукинумаба зарегистрировано не было, а снижение числа нейтрофилов не ассоциировалось с развитием инфекционных осложнений.

У пациентов с псориазом вероятность наличия воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе болезни Крона и язвенного колита, примерно в 1,5-2,5 раза выше, чем у людей сопоставимого возраста и пола [51]. На основании результатов плацебо-контролируемого исследования, в котором лечение секукинумабом у пациентов с болезнью Крона было связано с более высокой частотой нежелательных явлений и ухудшением течения ВЗК [52], высказывались опасения по поводу того, что препарат может вызвать обострение или развитие ВЗК. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом было зарегистрировано 2 новых случая язвенного колита, а у пациентов с ПсА — 3 новых случая ВЗК, в том числе 1 — в группе плацебо. Четкой взаимосвязи применения секукинумаба с обострением ВЗК выявлено не было, а частота развития ВЗК была сопоставимой при лечении секукинумабом и этанерцептом [48]. В инструкции по применению секукинумаба указано, что болезнь Крона не является противопоказанием к назначению препарата, однако применять его у таких пациентов следует осторожно.

В клинических исследованиях при лечении секукинумабом не было выявлено увеличения риска развития злокачественных новообразований и сердечно-сосуди-

стных осложнений.

Как и любой препарат белковой природы, секукинумаб может вызвать образование антител. Однако в клинических исследованиях частота их формирования у пациентов с псориазом, ПсА и анкилозирующим спондилитом была менее 1% [48]. Примерно в половине случаев антитела обладали нейтрализующей активностью, однако их появление, по-видимому, не было связано со снижением эффективности препарата.

Таким образом, секукинумаб обладает очень низкой иммуногенностью и в целом является безопасным препаратом. Лечение секукинумабом не сопровождается существенным увеличением риска инфекционных осложнений, требующих антимикробной терапии, но может осложниться развитием кандидозных инфекций кожи и слизистых оболочек. Частота нейтропении и реакций в месте инъекции при применении секукинумаба была низкой. Судить о влиянии препарата на течение сопутствующих ВЗК сложно, однако у таких пациентов рекомендуется соблюдать осторожность при лечении секукинумабом. Опыт изучения секукинумаба в обычной клинической практике пока ограничен.

#### **Влияние профиля безопасности на выбор терапии у пациентов с псориазом и псориатическим артритом**

За последнее десятилетие возможности лечения больных псориазом и ПсА, не отвечающих на стандартные БПВП, значительно расширились благодаря разработке новых препаратов, которые селективно блокируют продукцию провоспалительных медиаторов, играющих ключевую роль в развитии псориатической болезни. Сегодня для лечения псориаза и ПсА у пациентов, не ответивших на стандартные БПВП, такие как метотрексат, могут быть использованы другие лекарственные средства. К ним относятся апремиласт, представитель БПВП таргетного действия, и различные ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12/23 и ИЛ-17А.

Апремиласт является низкомолекулярным препаратом синтетической природы и предназначен для приема внутрь. Все ГИБП представляют собой пептидные молекулы с парентеральным путем введения. Соответственно, апремиласт может быть препаратом выбора, если пероральное лечение является предпочтительным (например, желание пациента, страх перед инъекциями и т.д.), а также у пациентов с ПсА и сопутствующей патологией, когда выбор терапии затруднен. В отличие от апремиласта, все ГИБП обладают иммуногенностью, т.е. могут вызывать образование антител, в том числе с нейтрализующей активностью. Частота антительного ответа в клинических исследованиях была выше при применении инфликсимаба и ниже при назначении других препаратов, представляющих собой человеческие антитела. Все ГИБП в той или иной степени увеличивают риск развития инфекционных осложнений и реактивации латентной туберкулезной инфекции. Серьезные инфекции встречаются реже при применении этанерцепта, а также устекинумаба и секукинамаба, что отражает особенности их механизма дей-

ствия. Апремиласт в меньшей степени влияет на риск развития инфекционных осложнений. Перед назначением любых ГИБП необходимо проводить скрининг на выявление латентной туберкулезной инфекции, который позволяет избежать случаев развития активного туберкулеза на фоне лечения. В клинических исследованиях апремиласта не было зафиксировано ни одного случая реактивации латентного туберкулеза. Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  у больных псориазом было связано с увеличением риска развития базальной плоскоклеточной карциномы, хотя причинно-следственная связь канцерогенного эффекта с проводимой терапией не установлена. Данных в пользу канцерогенности апремиласта, устекинумаба, секукинумаба нет. В клинических исследованиях с применением апремиласта основными нежелательными явлениями были легкие и умеренно выраженные желудочно-кишечные нарушения, которые обычно проходили самостоятельно. При длительном лечении этим препаратом не отмечалось увеличения частоты или тяжести нежелательных явлений, а также возникновения новых нежелательных реакций.

Стоит отметить, что при выборе метода лечения важен не только анализ показателей профиля безопасности того или иного препарата в отношении инфекционных, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений, но и оценка анамнестических данных пациента (возраст, наличие сопутствующих заболеваний и т.д.), что может существенно повлиять на терапевтическую тактику. Такой комплексный подход позволит определить оптимальный метод лечения, подходящий индивидуально для каждого пациента.

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(12):496-509.
2. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52(6):650-9.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-70.
4. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71.
6. Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO, et al. Apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(7):1099-108.
7. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother* 2016;50(4):282-90.
8. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs* 2017;77(4):459-72.
9. Wells A, Adebajo AO, Aelion JA, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvement in the signs and symptoms of psoriatic arthritis in DMARD-naïve patients: results from a phase 3, randomized, controlled trial [abstract no. 1543]. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(Suppl 10):S680.
10. Celgene Corporation. Otezla (apremilast) tablets, for oral use: US prescribing information. 2015. <http://www.celgene.com/content/uploads/otezla-pi.pdf>.
11. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy as the first systemic treatment in DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year treatment results [abstract no. THU0422]. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl 2):342.
12. Crowley J, Wollenhaupt J, Reich K, et al. Long-term safety in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with apremilast: pooled analysis for C156 weeks in the ESTEEM and PALACE 1-3 phase 3 trials [no. P2052]. In: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.
13. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):826-50.
14. Pariser DM, Gomez-Reino JJ, Peris K, et al. Low rates of serious infections in

- patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with apremilast for C156 weeks: pooled analysis of the ESTEEM and PALACE 1-3 phase 3 trials [no. P2080]. In: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.
15. Augustin M, Lespessailles E, Sobell JM, et al. Major cardiac events and malignancies in patients with psoriasis and psoriatic arthritis remain low with apremilast treatment for C156 weeks: pooled analysis from the ESTEEM and PALACE 1-3 phase 3 trials [no. P2036]. In: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.
  16. Garcia-Doval I, Hernandez MV, Vanacllocha F, et al; BIOBADADERM and BIOBADASER study groups. Should tumour necrosis factor antagonist safety information be applied from patients with rheumatoid arthritis to psoriasis? Rates of serious adverse events in the prospective rheumatoid arthritis BIOBADASER and psoriasis BIOBADADERM cohorts. *Br J Dermatol* 2017;176(3):643-9.
  17. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(sup1):11-34.
  18. Xie X, Li F, Chen J-W, et al. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF biological therapy: from bench to bedside. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(4):268-274.
  19. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). *Клин фармакол тер* 2016;25(2):85-91.
  20. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):714-20.
  21. Yiu ZZ, Smith CH, Ashcroft DM et al. Risk of serious infection in patients with psoriasis on biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2017 Oct 17. pii: S0022-202X(17)33048-8.
  22. Piccolo D, Di CA, Fargnoli MC, et al. Effective control of psoriasis by etanercept in a patient with HCV-related diseases. *Eur J Dermatol* 2008;18(4):459-60.
  23. Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35(10):1944-9.
  24. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:359-71.
  25. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
  26. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(sup1):35-54.
  27. Asgari MM, Ray GT, Geier JL, Quesenberry CP. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4):632-8.
  28. van Lumig PP, Menting SP, van den Reek JM et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):752-60.
  29. Zhu TH, Nakamura M, Abrouk M, et al. Demyelinating disorders secondary to TNF-inhibitor therapy for the treatment of psoriasis: A review. *J Dermatolog Treat* 2016;27(5):406-13.
  30. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2217-19.
  31. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:700-6.
  32. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004;15(5):280-94.
  33. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, 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.
  34. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Уstekinumab в лечении псориаза и псоритического артрита. *Клин фармакол тер* 2017;26(5):80-6.
  35. Kumar N, Narang K, Cressey BD, et al. Long-term safety of ustekinumab for psoriasis. *Expert Opin. Drug Saf* 2013;12(5):757-65.
  36. Papp K, Griffiths C, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168(4):844-54.
  37. <https://www.stelara.info.com/pdf/prescribinginformation.pdf>.
  38. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015;151(9):961-9.
  39. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 2013;169(6):1295-303.
  40. Lopez-Ferrer A, Laiz A, Puig L. The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(6):733-42.
  41. Young L, Czarnecki D. The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas in two patients commenced on ustekinumab as treatment of psoriasis. *Australas J Dermatol* 2012;53(1):57-60.
  42. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(5):845-54.
  43. Dickson L, Menter A. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a psoriasis patient treated with ustekinumab. *J Drugs Dermatol* 2017;16(2):177-9.
  44. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, et al. Evaluation of risk of major adverse cardiovascular events with biologic therapy in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;16(10):1002-13.
  45. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011;164(4):862-72.
  46. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клин фармакол тер* 2017; 26(2):5-12.
  47. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(10):1413-20.
  48. Patel N, Vera N, Shealy ER. A Review of the use of secukinumab for psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther* 2017;4:233-46.
  49. 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.
  50. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab longterm safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83-98.
  51. Cohen AD, Dreijer J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:561-5.
  52. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61(12):1693-700.

## Safety considerations in the choice of treatment for patients with psoriasis and psoriatic arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Both the efficacy and safety of treatment should be considered when choosing the medications for patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Psoriatic disease is frequently associated with different comorbidities, i.e. diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension, etc., that can limit treatment choices. The article reviews the safety profiles of different medications that are indicated for patients with psoriasis and psoriatic arthritis who do not respond to, do not tolerate or have contraindications to standard disease-modifying anti-inflammatory drugs (DMARDs). Second-line treatments include phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast), tumor necrosis factor alpha inhibitors, monoclonal antibodies to interleukins 12 and 23 (ustekinumab) and interleukin 17A (sekukinumab). Apremilast is the first targeted synthetic DMARD for oral use that does not induce antibodies given its nonpeptide structure. All biologic agents increase the risk of infections and reactivation of latent tuberculosis. The results of clinical and retrospective studies suggest that treatment with apremilast is associated with a lower risk of infections.

**Key words.** *Psoriasis, psoriatic arthritis, safety, TNF inhibitors, ustekinumab, secukinumab, apremilast.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (1), 59-65.**