

Научная статья

УДК 615.036.8

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-3-9

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ УМЕРЕННО ТЯЖЕЛЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ПСОРИАЗА

В.И. Петров, О.В. Шаталова, В.В. Попов, С.Н. Щава

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ольга Викторовна Шаталова, Shov_med@mail.ru

Аннотация. В статье представлены данные анализа современных данных, посвященных эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, для лечения умеренно тяжелых и тяжелых форм псориаза. Проведенный обзор современной отечественной и зарубежной литературы показал более высокую эффективность и безопасность биологических препаратов по сравнению с базисной противовоспалительной терапией и целесообразность назначения ингибиторов ФНО- α , ингибиторов ИЛ-12/23, ИЛ-17, ИЛ-23 при различных формах псориаза, учитывая степень тяжести и коморбидные состояния. Приведенный обзор поможет практическим врачам определить наиболее оптимальную схему терапии умеренно тяжелых и тяжелых форм псориаза.

Ключевые слова: псориаз, биологическая терапия, ингибиторы ФНО- α , ингибиторы ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23

Original article

ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY FOR MODERATELY SEVERE AND SEVERE FORMS OF PSORIASIS

V.I. Petrov, O.V. Shatalova, V.V. Popov, S.N. Shchava

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Olga V. Shatalova, Shov_med@mail.ru

Abstract. The article presents the data of the analysis of modern data on the efficacy and safety of genetically engineered biological drugs registered in the Russian Federation for the treatment of moderately severe and severe forms of psoriasis. The review of modern domestic and foreign literature showed a higher efficacy and safety of biological preparations compared with basic anti-inflammatory therapy and the expediency of prescribing TNF- α inhibitors, IL-12/23, IL-17, IL-23 inhibitors in various forms of psoriasis, given the degree severity and comorbid conditions. This review will help practitioners to determine the most optimal treatment regimen for moderately severe and severe forms of psoriasis.

Keywords: psoriasis, biological therapy, TNF- α inhibitors, IL-17, IL-12/23, IL-23 inhibitors

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки,

дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. Псориазом страдает от 0,25 до 11,5 % населения планеты [2, 3, 4].

© Петров В.И., Шаталова О.В., Попов В.В., Щава С.Н., 2022

По данным официальной статистики, ежегодная заболеваемость в России составляет 66,5 на 100 000 населения, а распространенность – 234,8 на 100 000 человек [1].

Развитие патологических процессов при бляшечном псориазе не ограничивается формированием только поражений кожи, а ведет к нарушению функций различных органов и систем [5]. Таким образом, хроническое системное воспаление и образ жизни пациента могут объяснить ассоциации между псориазом и коморбидными заболеваниями, включая значительно повышенный риск развития гипертонии, сахарного диабета второго типа, гиперлипидемии, метаболического синдрома [6, 7], кардиоваскулярных осложнений, воспалительных заболеваний кишечника, тревожно-депрессивных состояний [8]. Это физически, эмоционально и социально инвалидизирующее состояние, оказывающее огромное влияние на качество жизни пациентов [9]. Исследования показали, что пациенты с псориазом имеют повышенный риск сопутствующих психических заболеваний и суицидальных мыслей по сравнению с пациентами, страдающими другими дерматологическими заболеваниями [10, 11]. Смертность при тяжелых формах псориаза статистически выше, чем у людей без псориаза. Кроме того, у больных псориазом показатель смертности выше по сравнению с популяционной (у мужчин на 59 %, у женщин на 65 %) [12].

Таким образом, псориаз является серьезной междисциплинарной проблемой современного здравоохранения, которая требует системного подхода к поиску решений сложившейся ситуации на современном этапе.

В настоящее время для лечения тяжелых форм псориаза все чаще используются средства, полученные с помощью биотехнологических методов, так называемые генно-инженерные биологические препараты. Биологические препараты для лечения псориаза представляют собой моноклональные антитела, применяемые с терапевтической целью. Эти препараты оказывают целенаправленное воздействие на патогенетически значимые факторы воспаления за счет высокой специфичности препаратов к определенным антигенным мишеням. Избирательное воздействие на ключевые звенья иммунопатогенеза приводят к быстрому началу действия, высокой и продолжительной эффективности препаратов.

В РФ для лечения умеренно тяжелых и тяжелых форм псориаза зарегистрированы ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), цертолизумаба пэгол и моноклональные антитела к ИЛ-12/23 устекинумаб (УСТ), антитела к ИЛ-23

гуселькумаб (ГУС), антитела к ИЛ-17 секукинумаб (СЕК), антитела к ИЛ-17А иксекизумаб (ИКС), нетакимаб (НЕТ).

При ПсА ингибиторы ФНО- α уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита, псориаза, задерживают прогрессирование рентгенологических изменений суставов и улучшают функциональное состояние больных.

Антагонисты ФНО- α применяются в качестве лекарственных препаратов первой линии терапии умеренного и тяжелого псориаза, благодаря высокой эффективности и безопасности.

Инфликсимаб является IgG₁ мышино-человеческим моноклональным антителом, которое связывается как с растворимой субъединицей, так и с трансмембранным предшественником ФНО- α . Благодаря своей ингибирующей, нейтрализующей и цитотоксической активности вмешивается в патологический механизм псориаза и других воспалительных заболеваний, которые характеризуются чрезмерным производством ФНО [13]. В исследовании RESTORE-2, которое было долгосрочным продолжением RESTORE-1, пациенты были рандомизированы для получения либо непрерывного лечения каждые 8 недель, либо лечения с перерывами. Пациент в группе прерывистой терапии получал дозу инфликсимаба; когда псориаз рецидивировал, оценка площади псориаза и индекса тяжести (PASI) демонстрировала потерю >50 % улучшения PASI, которое было достигнуто в исследовании RESTORE1. Ответ PASI 75 % (PASI 75) был достигнут значительно большим числом пациентов в непрерывной группе, чем в прерывистой группе [14].

В другом исследовании Menter и соавт. обнаружили, что ответы PASI лучше поддерживаются непрерывной терапией, чем лечением с перерывами. В этом исследовании пациенты, которые достигли ответа PASI 75 к 10-й неделе после индукции, были рандомизированы на 14-й неделе для получения непрерывной или прерывистой терапии ИНФ. Пациенты в группе непрерывной терапии получали инфузию ИНФ (3 или 5 мг/кг) каждые 8 недель, а пациенты в группе прерывистой терапии получали инфликсимаб, когда наблюдаемое улучшение PASI от исходного уровня составляло менее 75 % (3 или 5 мг/кг). До 50-й недели ответ PASI 75 лучше поддерживался в группе непрерывной терапии, чем в группе прерывистой, и также было обнаружено, что 5 мг/кг было более эффективным, чем 3 мг/кг [15].

Инфликсимаб является единственным биологическим препаратом, вводимым внутривенно.

Этанерцепт – рекомбинантный слитый белок человека, образованный внеклеточным лиганд-связывающим

доменом рецептора TNF- α , связанным с Fc-фрагментом иммуноглобулина IgG1. Этанерцепт одобрен как для прерывистой, так и для непрерывной схемы лечения. Основные исследования продемонстрировали улучшение, по крайней мере, на 75 % по сравнению с исходным уровнем PASI (PASI 75) на 12-й неделе у 49 % пациентов, получавших 50 мг два раза в неделю, и у 34 % пациентов, получавших 25 мг два раза в неделю, в то время как ответ PASI 90 был достигнут к 19 неделям – 22 % и 11–12 % больных соответственно [16, 17, 18]. В швейцарском регистре только 23 % пациентов, получавших этанерцепт, достигли PASI 75 через три месяца [19], в то время как в метаанализе реальных данных у ЭТЦ была самая низкая выживаемость (66 % в первый год, 41 % на 4-м году) по сравнению с АДА, ИНФ и УСТ, поэтому его чаще всего отменяли из-за потери эффективности [20]. Данные из реестра BioCAPTURE выявили высокий индекс массы тела как предиктор прекращения лечения из-за неэффективности [21].

Адалимуаб – рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело IgG1. На основании результатов исследований REVEAL [22] и CHAMPION [23] препарат был одобрен FDA для взрослых пациентов в 2008 г. В 2015 г. АДА также получил одобрение европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения псориаза у детей, а в 2017 г. – одобрение FDA для лечения тяжелых форм псориаза и псориаза ногтей. В настоящее время это единственный биологический препарат, отмеченный для этих конкретных форм. С точки зрения эффективности АДА ответы PASI 75/90/100 на 16-й неделе были достигнуты у 71–79,6 %, 37–48 % и 11–14 % пациентов соответственно [22, 23].

В настоящее время идентифицирован прогностический биомаркер ответа на применения АДА: HLA(C*06:02)-отрицательные пациенты с большей вероятностью реагировали на АДА, чем на УСТ [24].

Цертолизумаб – ПЭГилированный рекомбинантный гуманизированный Fab-фрагмент антитела. В РКИ фазы III (CIMPASI 1, CIMPASI-2 и CIMPACT) показано, что 16-недельный ответ PASI 75 наблюдался у 66,5–81,4 % (при дозе 200 мг) и 74,7–82,6 % (400 мг) пациентов, а ответ PASI 90 – у 35,8–52,6 % (200 мг) и у 43,6–55,4 % (400 мг) пациентов [25, 26].

Ингибиторы ФНО- α связаны с несколькими побочными эффектами, наиболее распространенными из которых являются инфекции [27]. Реактивация латентной туберкулезной инфекции является общепризнанной проблемой безопасности, и скрининг на латентный туберкулез (ЛТБ) перед началом лечения является обязательным [28]. Также сообщалось об опоясывающем герпесе и реактивации вирусного гепатита. Помимо инфекций, ингибиторы TNF- α были

связаны с демиелинизирующими заболеваниями (появившимися *de novo* или усугубившимися) [29], волчанкой или волчаночноподобными синдромами [30], появлением или ухудшением уже имевшейся сердечной недостаточности [31]. Для всего класса ингибиторов ФНО было выпущено предупреждение «черного ящика» в отношении повышенного риска развития лимфомы и других злокачественных новообразований. Что касается злокачественных новообразований, то многоцентровое проспективное регистровое исследование (PSOLAR) с участием 12 090 пациентов показало, что длительное (≥ 12 месяцев) лечение ингибитором ФНО- α может увеличить риск злокачественного новообразования, но результаты оказались противоречивыми [32]. Повышенный риск немеланомного рака кожи, вероятно, связан с факторами, связанными с заболеванием [33]. Кроме того, терапия анти-ФНО- α может привести к увеличению массы тела [34]. Что, в свою очередь, является предиктором прекращения лечения из-за потери эффективности [21].

Устекинумаб – человеческое моноклональное антитело, направленное против p40, субъединицы, общей для IL-12 и IL-23, что предотвращает взаимодействие как IL-12, так и IL-23 с их рецепторами. В исследованиях PHOENIX 1 и PHOENIX 2 PASI 75 на 12-й неделе был достигнут у 66,7–67,1 % (45 мг) и 66,4–75,7 % (90 мг) пациентов, PASI 90 – у 41,6–42,3 % (45 мг) и 36,7–50,9 % (90 мг), PASI 100 – у 12,5–18,1 % (45 мг) и 10,9–18,2 % (90 мг). В швейцарском регистре PASI 75 был достигнут на 53,7 % на 12-й неделе, в то время как в метаанализе реальных данных УСТ ассоциировался с самой высокой выживаемостью препарата (82 % и 56 % на 1-й и 4-й год) по сравнению с АДА, ИНФ и ЭТЦ, а также с наименьшей вероятностью отмены из-за побочных эффектов [19, 20].

Высокий индекс массы тела идентифицирован как предиктор прекращения лечения из-за неэффективности в реестре BioCAPTURE [21]. Что касается псориатического артрита, данные показывают, что ингибиторы ФНО- α более эффективны, чем УСТ, что свидетельствует о том, что устекинумаб лучше воздействует на кожные симптомы, чем на суставной синдром [35].

Данные, полученные из реестра PSOLAR, демонстрируют благоприятный профиль безопасности: у пациентов, получавших УСТ, не было выявлено ни повышенного риска злокачественных новообразований, ни повышенного риска серьезных инфекций [33]. В исследованиях фазы II и III не было зарегистрировано ни одного случая микобактериальных заболеваний; тем не менее, скрининг на латентный туберкулез остается обязательным. Основные исследования вызвали некоторые опасения относительно повышенного

риска серьезных сердечно-сосудистых нарушений. Однако дальнейшие и более широкие данные метаанализов показали, что устекинумаб не оказывает существенного влияния на риски возникновения сердечно-сосудистых нарушений [36, 37]. В отличие от ингибиторов ФНО- α , УСТ не усугубляет течение демиелинизирующего заболевания и поэтому его использование в данной популяции безопасно. УСТ был одобрен также для лечения болезни Крона. Таким образом, является хорошим вариантом для пациентов с сочетанием псориаза и болезнью Крона [38].

Гуселькумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 λ , нацеленное на субъединицу p19 IL-23 [39]. VOYAGE 1/2 были первыми испытаниями III фазы РКИ для изучения гуселькумаба в лечении псориаза. В общей сложности 1829 пациентов были рандомизированы для получения плацебо, АДА или ГУС по 100 мг в 1-ю неделю, затем через 4 недели, далее каждые 8 недель. Первичную конечную точку, достигнувшую 84–85 %, сравнивали с плацебо и оценивали по шкале исследований глобальной оценки (IGA) 0 или 1 на 16-й неделе; PASI 90 был копримарным и достигал 70–73 %. ГУС также превосходил АДА в этих конечных точках. Кроме того, ГУС показал значительное улучшение заболеваний кожи головы, ногтей и конечностей, а также показателей качества жизни [40, 41]. Для испытаний VOYAGE высокие показатели эффективности сохранялись в течение 4 лет [42, 43].

Ohtsuki и соавт. также изучали эффективность и безопасность ГУС в плацебо-контролируемом РКИ III фазы на 192 японских пациентах с псориазом. Первичные конечные точки достигнуты на 16-й неделе ИГО 0/1 и PASI 90 [44]. В исследовании NAVIGATE гуселькумаб также продемонстрировал потенциал в качестве альтернативы лечению устекинумабом. Не было выявлено доказательств зависимости от дозы в частоте нежелательных явлений в группе ГУС с 1-й по 16-ю неделю в исследовании X-PLORE. Было подтверждено, что ГУС хорошо переносится и в последующих испытаниях III фазы.

Секукинумаб и иксекизумаб – антитела к ИЛ-17А. Лекарственные средства показали беспрецедентную эффективность при псориазе и псориатическом артрите в ряде клинических испытаний [45, 46]. Одним из общих побочных эффектов ингибиторов ИЛ-17, представляющих интерес, является кожно-слизистый кандидоз, однако эти инфекции обычно не приводят к прерыванию приема препарата. Другие побочные эффекты, представляющие интерес, редки – нейтропения и воспалительные заболевания кишечника [46, 47]. Ингибиторы ИЛ-17 связаны с обострением воспалительного заболевания кишечника.

Нетакимаб – инъекционное гуманизированное нанотело IgG1, которое нацелено на IL-17A, разработанное BIOCAD. В нетакимабе домен VH заменяется доменом VHH Ламы, обладающим длинной областью, определяющей комплементарность (CDR-H3) в своей тяжелой цепи, которая имеет высокое сродство к IL-17A [48]. Нанотело – это препарат нового поколения, основанный на одном домене антител только с тяжелой цепью, проявляющих более высокую стабильность и более высокое проникновение в ткани. Нетакимаб в настоящее время зарегистрирован в России (Efleira) для лечения псориаза средней и тяжелой степени тяжести у взрослых [49]. РКИ фазы II показали, что 93% испытуемых достигли PASI 75 в течение 3 месяцев, а нетакимаб сохранял эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность в течение одного года лечения. Предварительные результаты исследования BCD-085-7/PLANETA (NCT03390101) [сравнительное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы] показало, что на 12-й неделе PASI 75 был достигнут у 83,3 и 77,7 % пациентов, получавших нетакимаб 120 мг каждые четыре и каждые две недели соответственно, по сравнению с 0 % в группе плацебо [49, 50]. Препарат показал благоприятный профиль безопасности, соответствующий ожидаемым для класса ингибиторов ИЛ-17 и низкую иммуногенность. Наконец, результаты 24-недельного периода III фазы клинического исследования (исследование PATERA), изучающего эффективность и безопасность нетакимаба по сравнению с плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом, показали, что нетакимаб 120 мг значительно превосходит плацебо у пациентов с активным псориатическим артритом. В этом исследовании PASI 75, 90 и 100 были указаны как вторичные конечные точки. По результатам исследования нетакимаб продемонстрировал высокие показатели устойчивого клинического ответа уже в первые несколько недель лечения, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В РФ для лечения умеренно тяжелых и тяжелых форм псориаза зарегистрированы ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), цертолизумаба пэгол и моноклональные антитела к ИЛ-12/23 устекинумаб (УСТ), антитела к ИЛ-23 гуселькумаб (ГУС), антитела к ИЛ-17 секукинумаб (СЕК), антитела к ИЛ-17А иксекизумаб (ИКС), нетакимаб (НЕТ).

Наш обзор показывает, что инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, устекинумаб, гуселькумаб, секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб

по сравнению с плацебо, были наиболее эффективными препаратами для достижения PASI 90 у людей с псориазом от умеренной до тяжелой степени на основе доказательств высокой достоверности.

Необходимы дополнительные рандомизированные исследования, непосредственно сравнивающие ингибиторы ФНО- α , моноклональные антитела к интерлейкину 12/23, интерлейкину 23, 17, 17A, и они должны включать систематический анализ подгрупп (пол, возраст, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, псориатический артрит).

Для предоставления долгосрочной информации о безопасности препаратов необходима дополнительная оценка нерандомизированных исследований и постмаркетинговых отчетов регулирующих органов.

REFERENCES

1. Psoriasis. Clinical guidelines. All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists". 2020. URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>.
2. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):205–212. doi: 10.1111/jdv.13854.
3. McArdle A., Pennington S., FitzGerald O. Clinical features of psoriatic arthritis: a comprehensive review of unmet clinical needs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55:271–294. doi: 10.1007/s12016-017-8630-7.
4. Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:957–970. doi: 10.1056/NEJMr1505557.
5. Zachariae H., Zachariae R., Blomqvist K. et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5795 members of the Nordic Psoriasis Associations. *Acta Dermato Venereol.* 2002;82(2):108–113. doi: 10.1080/00015550252948130.
6. Gustafson B., Hammarsledt A., Andersson C.X., Smith U. Inflamed adipose tissue a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2007;27:2276–2283. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147835.
7. Yeung H., Takeshita J., Mehta N.N. et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173–1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
8. Tsai T.F., Wang T.S., Hung S.T. et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2011;63(1):40–46. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.03.002.
9. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
10. Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 8th. Hoboken, NJ, USA: Wiley Blackwell; 2010.
11. Pompili M., Innamorati M., Trovarelli S. et al. Suicide risk and psychiatric comorbidity in patients with psoriasis. *Journal of International Medical Research.* 2016;44(1):61–66. doi: 10.1177/0300060515593253.
12. Gladman D.D., Farewell W.T., Wong K., Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthr. Reum.* 1998; 41(6):1103–1110. doi: 10.1002/1529-0131(199806).
13. Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2009;23(2):1–70.
14. Reich K., Wozel G., Zheng H., van Hoogstraten H.J., Flint L., Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1325–1334. doi: 10.1111/bjd.12404.
15. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1): e31–e15. doi:10.1016/j.jaad
16. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., Vander Stoep A., Finck B., Burge D.J. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000;356:385–390. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7.
17. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T. et al. Gottlieb Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014–2022. doi: 10.1056/NEJMoa030409.
18. Papp K.A., Tying S., Lahfa M. et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;153:1304–13127. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06688.x.
19. Maul J.T., Djamei V., Kolios A.G.A. et al. Efficacy and survival of systemic psoriasis treatments: an analysis of the Swiss Registry SDNTT. *Dermatology.* 2016;232:640–647. doi: 10.1159/000452740.
20. Lin P.T., Wang S.H., Chi C.C.. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep.* 2018;8(2018):16068. doi: 10.1038/s41598-018-34293-y.
21. Zweegers J., van den Reek J.M., van de Kerkhof P.C. et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol.* 2016;175:340–347. doi: 10.1111/bjd.14552.
22. Menter A., Tying S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106–115. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.010.
23. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008; 158(2008):558–566.

24. Dand N., Duckworth M., Baudry D. et al. BADBIR Study Group; BSTOP Study Group; PSORT Consortium. HLA-C*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2120–2130. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038.
25. Gottlieb A.B., Blauvelt A., Thaçi D. et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:302–314.
26. Lebwohl M., Blauvelt A., Paul C. et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:266–276. doi: 10.1016/j.jaad.2018.04.013.
27. Garcia-Doval I., Cohen A.D., Cazzaniga S. et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2017):299–308. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.039.
28. Murdaca G., Negrini S., Pellecchio M. et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):219–229. doi: 10.1080/14740338.2019.1577817.
29. Kemanetzoglou E., Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36. doi: 10.1007/s11910-017-0742-1.
30. Momen S.E., Kirkham B., Barker J.N., Smith C.H. Tumour necrosis factor antagonist-induced lupus: a Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1519–1526. doi: 10.1111/bjd.15866.
31. Kwon H.J., Coté T.R., Cuffe M.S., Kramer J.M., Braun M.M. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807–811. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00008.
32. Fiorentino D., Ho V., Lebwohl M.G. et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:845–854. doi: 10.1016/j.jaad.2017.07.013.
33. van Lümic P.P., Menting S.P., van den Reek J.M. 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;29:752–760. doi: 10.1111/jdv.12675.
34. Gisondi P., Cotena C., Tessari G., Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:341–344. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02429.x.
35. Kaushik S.B., Lebwohl M.G. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:27–40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.
36. Gordon K.B., Papp K.A., Langley R.G. et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:742–751. doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.041.
37. Rungapiromnan W., Yiu Z.Z.N., Warren R.B., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;176:890–901. doi: 10.1111/bjd.14964.
38. Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W. et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:383–394. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.043.
39. Sofen H., Smith S., Matheson R.T. et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032–1040. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025.
40. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405–417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
41. Reich K., Armstrong A.W., Foley P. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418–431. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.042.
42. Griffiths C.E.M., Papp K.A., Song M. et al. Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. *J Dermatol Treat.* 2020. doi: 10.1080/09546634.2020.1782817.
43. Reich K., Armstrong A.W., Foley P. et al. Maintenance of response through up to 4 years of continuous guselkumab treatment of psoriasis in the VOYAGE 2 phase 3 study. *Am J Clin Dermatol.* 2020;1(6):881–890. doi: 10.1007/s40257-020-00555-7.
44. Ohtsuki M., Kubo H., Morishima H., Goto R., Zheng R., Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol.* 2018;45(9):1053–1062. doi: 10.1111/1346-8138.14504.
45. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M. et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326–338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
46. Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A. et al. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375:345–356. doi: 10.1056/NEJMoa1512711.

47. Van de Kerkhof P.C., Griffiths C.E., 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. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.024.

48. Reichert J. Anti-IL17 netakimab registered in Russia antibody society.org: antibody Society. 2019. URL: <https://www.antibodysociety.org/antibody-therapeutic/anti-il17-netakimab-registered-in-russia>.

49. Bakulev A.L., Samtsov A.V., Kubanov A.A. et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. *Bulletin of dermatology and venereology.* 2019;95:56–64.

50. Bakulev A., Samtsov A., Artemeva A. et al. Netakimab: 12-week results from planeta study, a phase III trial of a novel IL-17 inhibitor in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Abstract of the 24th World Congress of Dermatology (WCD) in Milan.* 10–15 June 2019.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Владимир Иванович Петров – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>, brain@sprintnet.ru

Ольга Викторовна Шаталова – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>, Shov_med@mail.ru

Виктор Викторович Попов – ассистент кафедры дерматовенерологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, derma_18@mail.ru

Светлана Николаевна Щава – заведующая кафедрой дерматовенерологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, snchava@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 21.08.2022; одобрена после рецензирования 27.10.2022; принята к публикации 06.12.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Vladimir I. Petrov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5177-846X>, brain@sprintnet.ru

Olga V. Shatalova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7311-4549>, Shov_med@mail.ru

Viktor V. Popov – Assistant of the Department of Dermatovenereology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, derma_18@mail.ru

Svetlana N. Shchava – Head of the Department of Dermatovenereology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, snchava@rambler.ru

The article was submitted 21.08.2022; approved after reviewing 27.10.2022; accepted for publication 06.12.2022.