

# Выбор первого препарата генно-инженерной терапии: преимущества гуселькумаба

Л. С. Круглова, Е. А. Шатохина, А. С. Полонская, А. Ю. Сырысева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

## РЕЗЮМЕ

При выборе первого препарата генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) учитываются фенотип псориаза, диагностированный ПСА или предикторы его развития, наличие коморбидной патологии, противопоказания, режим дозирования, скорость наступления эффекта и «выживаемость». С появлением новых классов препаратов ГИБТ сформировалась концепция «лечения до достижения цели», в соответствии с которой отмечается важность достижения чистой или почти чистой кожи как цели терапии псориаза, так как исследования показали, что достижение чистой или почти чистой кожи (PASI 90, 100) коррелирует с более высокими показателями качества жизни, связанного со здоровьем. Концепция сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В). Эволюция ГИБТ привела к появлению нового класса анти-ИЛ-23 препаратов. В статье представлены данные клинических исследований об эффективности и безопасности применения блокатора интерлейкина-23 гуселькумаба. Представлены собственные клинические случаи с обсуждением сделанного выбора в пользу гуселькумаба в качестве первого генно-инженерного препарата.

**Выводы.** Данные клинических исследований о высокой эффективности, «выживаемости» и безопасности гуселькумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, в том числе с коморбидной патологией, позволяют рассматривать его в качестве стартовой терапии с применением генно-инженерных препаратов. Данные собственных результатов наблюдения позволяют сделать вывод о высокой эффективности гуселькумаба при псориазе гладкой кожи, а также при поражении волосистой части головы, аногенитальной области, при вовлечении в процесс ногтевых пластин, что обосновывает его назначение в качестве первого препарата ГИБТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** псориаз, генно-инженерная биологическая терапия, ИЛ-23, гуселькумаб, эффективность, безопасность.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Choice of first drug of genetically engineered therapy: Benefits of guselcumab

L. S. Kruglova, E. A. Shatokhina, A. S. Polonskaya, A. Yu. Sryseva

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

## SUMMARY

When choosing the first drug for genetically engineered biological therapy (GEBT), the following are taken into account: the psoriasis phenotype, diagnosed PsA or predictors of its development, the presence of comorbid pathology, contraindications, dosing regimen, the rate of onset of the effect, and the 'survival rate'. With the advent of new classes of GEBT-drugs, the concept of 'treat to target' has been formed, in accordance with which the importance of achieving clear or almost clear skin as a goal of psoriasis therapy has been noted, since studies have shown that achieving clear or almost clear skin (PASI 90, 100) correlates with higher indicators of health-related quality of life. The concept is reduced to the long-term prescription of highly effective and safe therapies (methods) with a high level of evidence in medicine (A, B). The evolution of GIBT has led to the emergence of a new class of anti-IL-23 drugs. The article presents data from clinical studies on the efficacy and safety of the use of the interleukin-23 blocker guselcumab. Own clinical cases are presented with a discussion of the choice made in favor of guselcumab as the first genetically engineered drug.

**Conclusions.** Data from clinical trials on the high efficacy, 'survival rate' and safety of guselcumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis allows, including those with comorbid pathology, to consider it as a starting therapy using genetically engineered drugs. The data of our own results of observation allow us to conclude that guselcumab is highly effective in psoriasis of smooth skin, as well as in lesions of the scalp, anogenital area, with involvement of the nail plates in the process, which justifies its appointment as the first GIBT drug.

**KEY WORDS:** psoriasis, genetically engineered biological therapy, IL-23, guselcumab, efficacy, safety.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Актуальность проблемы

Псориаз – хроническое иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и ассоциацией с коморбидной патологией [1]. Псориаз – один из самых распространенных дерматозов на планете: по статистике, заболеваемость псориазом в мире варьируется от 0,6 до 4,8% [1]. Известно, что в развитии данного дерматоза важную роль играют нарушения функций иммунной, эндокринной, нервной систем, а также наследственность. Провоцирующими факторами могут

быть психоэмоциональные факторы, инфекции, злоупотребление алкоголем, прием ряда лекарственных средств. Описаны порядка 10 генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания [1].

В 2014 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала псориаз одним из серьезнейших неинфекционных заболеваний, а в сопроводительном отчете ВОЗ за 2016 год подчеркивается необходимость лучшего понимания данной патологии. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи. По данным государственной статистики, в Российской

Федерации распространенность псориаза в 2018 году составила 242,4 заболевания, а заболеваемость – 66,5 на 100 тысяч человек. Распространенность псориаза выше в развитых странах по сравнению со странами с низким доходом. Увеличение случаев псориаза характеризуется повышением частоты случаев торпидных форм, резистентных к традиционной терапии, а также увеличением доли тяжелого псориаза, приводящего к значительному снижению качества жизни и ассоциации с коморбидной патологией [2].

На сегодняшний день активно изучается взаимосвязь системного воспаления при псориазе и коморбидности. До начала 80-х годов XX века псориаз рассматривали исключительно как дерматоз, характеризующийся избыточной пролиферацией кератиноцитов. Позднее была доказана положительная роль иммуносупрессии на динамику псориаза и его стали рассматривать как системное иммуноопосредованное заболевание [3]. В дальнейшем была открыта ключевая роль Th17-лимфоцитов, ИЛ-23 – сигнального пути и ИЛ-17A в патогенезе псориаза и псориатического артрита, что привело к пониманию наличия системного воспалительного процесса, управляемого цитокинами [4]. Так, современная модель псориаза учитывает генетическую составляющую, которая при воздействии триггерных факторов реализуется типичными кожными проявлениями, при этом возможны наличие различных генотипических вариантов псориаза и ассоциация с коморбидной патологией. При псориазе отмечается активация генов, кодирующих рецептор интерлейкина-23 (ИЛ-23R), интерлейкина-12 (ИЛ-12R), кластер генов ИЛ-4 – ИЛ-13, белок 313 (ZNF313), *CDKAL1*, *PTPN22*, *TNFAIP3* и *ERAP1* [5]. Многие из вышеперечисленных генов играют роль в контроле и модификации иммунного ответа, который является ключевым фактором в развитии не только псориаза, но и других иммуноопосредованных заболеваний. Например, кластеры генов ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-4 – ИЛ-13 связаны с дифференцировкой Т-хелперов, клеточными иммунными реакциями и развитием таких аутоиммунных заболеваний, как псориатический артрит, болезнь Бехтерева – Штрюмпелля – Мари, болезнь Крона [5]. Ассоциированный с псориазом ген *TNFAIP3*, который участвует в передаче сигнала через транскрипционный фактор NFκB, также является фактором риска при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа [6].

Среди коморбидностей псориаза наиболее часто встречаются метаболические нарушения (метаболический синдром – 30–40%, сахарный диабет II типа – 12%), псориатический артрит (27–35%), сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – 20–25%), патология гепатобилиарной системы (до 50%), язвенно-некротические поражения желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника и болезнь Крона – 2–4%), а также функциональные и органические расстройства ЦНС (депрессивные состояния – 15–18%) [7, 8]. Связующим звеном при наличии псориаза и коморбидной патологии рассматривается модель системного воспаления и ангиопатии [9, 10].

Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь aberrантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетической восприимчивостью и различными стимулами (стресс, травма кожи, инфекция и прием препаратов) [1]. Псориаз является управляемым цитокинами заболеванием. Установлено, что выраженная пролиферация Т-лимфоцитов предшествует повышенной пролиферации кератиноцитов и акантозу, однако последующая миграция Т-клеток из дермы в эпидермис связана с гиперпролиферацией кератиноцитов [1, 11]. Дальнейшие доказательства важности интраэпидермальных Т-клеток были получены путем демонстрации того, что антитела к VLA-1 рецептору экспрессируются исключительно на интраэпидермальных Т-клетках [11, 12]. Иммуноопосредованные воспалительные реакции, связанные с псориазом, не ограничены только кожей и часто сопровождаются поражением суставов (псориатический артрит, ПсА) и обуславливают растущее число сопутствующих коморбидных состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инсульт, метаболический синдром (ожирение, гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет), хронические заболевания почек, заболевания органов ЖКТ, аффективные расстройства и злокачественные новообразования [11, 12].

Наиболее часто при псориазе гладкой кожи встречается псориатический артрит – до 40% случаев [13]. Спектр локализаций воспаления при ПсА довольно велик – от осевого или периферического артрита до синовиального воспаления смежных мягких тканей, энтезита, остеоитов, формирования тяжелых форм остеолиза, в ряде случаев эти симптомы сочетаются друг с другом [13]. В настоящее время в клинических рекомендациях по тактике ведения пациентов с псориазом рекомендуется проводить активный диагностический поиск ранних признаков ПсА при осмотре каждого пациента. Если ПсА уже диагностирован, выбор терапевтических мероприятий основывается на возможности влиять не только на кожные симптомы, но и суставной синдром [14].

Арсенал методов, применяемых для лечения псориаза, включает местные и системные препараты, а также методы физиотерапии. Выбор метода лечения зависит прежде всего от тяжести псориатического процесса, локализации поражения, значимых сопутствующих заболеваний (коморбидностей), эффективности предыдущих методов и предпочтений пациента [15]. Согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям РОДВК [Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на сайте <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866>. Дата обращения: 23.07.2020], генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) применяются:

- при среднетяжелом и тяжелом псориазе;
- в случаях, если системные иммуносупрессоры или фототерапия оказываются недостаточно эффективными либо у пациента развивается непереносимость или имеются противопоказания к их применению;
- при наличии псориатического артрита;
- при обострении после использования системных базисных противовоспалительных препаратов менее чем через 3 месяца.

В то же время становится очевидным, что в ряде клинических ситуаций ГИБП следует рассматривать в первую линию терапии, так как возможность управлять системным воспалением, обеспечиваемая препаратами генно-инженерной биологической терапии, позволяет не только контролировать системный воспалительный процесс, но и улучшать прогноз течения псориаза. Так на советах экспертов неоднократно обсуждались вопросы портрета пациента, которому показана терапия ГИБП как первая линия лечения. Показания к назначению ГИБП при псориазе согласно проекту междисциплинарных рекомендаций (2018) [16]:

- средняя и тяжелая степень тяжести псориаза (BSA > 10 или PASI > 10 и ДИКЖ > 10) при отсутствии клинического эффекта системных БПВП и методов фототерапии в течение  $\geq 3$  месяцев либо при непереносимости или наличии противопоказаний к их применению;
- проблемная локализация резистентных к терапии псориазных высыпаний, наличие сопутствующего активного прогрессирующего ПсА;
- сопутствующий активный прогрессирующий ПсА;
- тяжелая степень псориазной ониходистрофии;
- развитие рецидива псориаза в течение 3 месяцев после отмены БПВП или фототерапии;
- предикторы ПсА, факторы риска ПсА у пациентов с псориазом.

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы четыре класса ГИБП по показаниям «бляшечный (вульгарный) псориаз»: ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17), ингибитор интерлейкинов-12, -23 (ИЛ-12 / 23), ингибитор интерлейкина-23 (ИЛ-23) [17]. Генно-инженерные биологические препараты представляют собой производимые генно-модифицированными организмами рекомбинантные белки, основой терапевтического действия которых является блокирование эффекторных сигналов на разных уровнях, в том числе на уровне системы цитокинов. При псориазе применяются ГИБП, блокирующие определенные цитокины, участвующие в патогенезе заболевания. Первые синтезированные препараты относились к классу блокаторов ФНО- $\alpha$ . В дальнейшем появились препараты с более таргетным воздействием (анти-ИЛ-17, анти-ИЛ-12 / 23, анти-ИЛ-23) [18]. Все препараты ГИБП высокоэффективны (хотя отличаются по количеству пациентов, достигающих PASI 90 и PASI 100), безопасность имеет определенную класс-специфичность (противопоказания) [19].

При выборе первого препарата ГИБП учитываются фенотип псориаза, диагностированный ПсА или предикторы его развития, наличие коморбидной патологии, противопоказания, режим дозирования, скорость наступления эффекта и «выживаемость» ГИБП [20]. С появлением новых классов ГИБП сформировалась концепция «лечения до достижения цели», в соответствии с которой отмечается важность достижения чистой или почти чистой кожи как цели терапии псориаза, так как исследования показали, что достижение чистой или почти чистой кожи (PASI 90, 100) коррелирует с более высокими показателями качества

жизни, связанного со здоровьем [21, 22]. Концепция сводится к длительному назначению высокоэффективных и безопасных средств (методов) терапии, имеющих высокий уровень доказательности в медицине (А, В) [23]. Терапевтическая стратегия предполагает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса и ее максимальную пролонгацию. Препараты, используемые для реализации терапии до достижения цели, должны оказывать таргетное действие в организме, демонстрировать устойчивость терапии при длительном применении, определяемую следующими факторами: высокая клиническая эффективность в долгосрочной перспективе; приемлемая безопасность; низкая иммуногенность; высокая приверженность терапии [24].

В свете данной концепции представители нового класса блокаторов ИЛ-23 являются теми препаратами, с помощью которых становится возможным достижение полного и почти полного очищения кожи у подавляющего большинства пациентов [22, 25]. Представитель нового класса ГИБП гуселькумаб – это моноклональное человеческое антитело типа IgG1 $\lambda$ , которое селективно связывается с белком интерлейкина-23 с высокой специфичностью и аффинностью. ИЛ-23 – это регуляторный цитокин, который влияет на дифференцировку, миграцию и жизнеспособность субпопуляций Т-клеток (например, Th-17) и незрелых субпопуляций иммунных клеток, являющихся источником эффекторных цитокинов, включая ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22, участвующих в воспалительном каскаде. В исследованиях *in vivo* было показано, что селективная блокада ИЛ-23 нормализует выработку этих цитокинов. В присутствии ИЛ-23 повышается выживаемость Th-17-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-17 и родственные ему цитокины. Кроме того, ИЛ-23 вызывает фенотипические и функциональные изменения Т-регуляторных клеток, способствующих повышению продукции воспалительных цитокинов: интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17А и ИЛ-22. Поэтому ИЛ-23 считается ключевым цитокином в патогенезе псориаза. Это подтверждается его высоким содержанием как в сыворотке крови, так и в коже из псориазных очагов. В исследованиях *in vitro* было показано, что гуселькумаб подавляет биологическую активность ИЛ-23 путем блокирования его взаимодействия с рецептором ИЛ-23 на поверхности клеток с последующим прерыванием опосредованных ИЛ-23 сигнальных, активирующих и цитокиновых каскадов. Клинические эффекты гуселькумаба при бляшечном псориазе связаны с блокадой сигнального пути ИЛ-23 [26].

#### Клинический случай 1

*Пациент Н.* 1986 года рождения считает себя больным с 2017 года, когда впервые отметил появление высыпаний на коже. Амбулаторно получал наружное лечение в объеме – кератолитические средства, топические глюкокортикостероиды, кальципотриол с временным положительным эффектом. В 2018 году было отмечено распространение кожного патологического процесса с дальнейшим снижением эффективности проводимой наружной терапии. Семейный анамнез отягощен – дед по материнской линии страдал псориазом. Настоящее обострение – май 2021 года.

Консультирован ревматологом 11.05.21. Диагноз «псориазический полиартрит средней степени активности (DAS28 3.23), дигитальная форма. Дактилит 4-го пальца правой стопы. Энтезиты пяточных областей, грудинно-ключичного сустава справа. Коморбидная патология: гипертоническая болезнь, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, избыточная масса тела».

При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная и лобная области), лица, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности предплечий, локтевых суставов) и нижних конечностей (разгибательные поверхности коленных суставов, передние поверхности голеней) – множественные инфильтрированные бляшки насыщенно-красного цвета, на поверхности элементов – интенсивное мелкопластинчатое шелушение серебристо-белого цвета, присутствует ободок Пильнова. Псориазическая триада положительная, воспроизводится в полном объеме. Поражение ногтевых пластин кистей и стоп.

В связи с тяжестью кожного процесса, поражением «трудных» для терапии локализаций, постоянно прогрессирующим течением, диагностированным ПсА, наличием коморбидной патологии пациенту был назначен гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями один раз каждые 8 недель.

Уже после первой инъекции отмечалась выраженная положительная динамика, которая в дальнейшем нарастала. После трех инъекций гуселькумаба отмечался полный регресс высыпаний – новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI 100, значительное улучшение состояния ногтевых пластин – NAPSI снизился на более чем 75% (рис. 1–3). Пациент отметил полное отсутствие влияния заболевания на повседневное функционирование (ДИКЖ 0 баллов). Также пациент отметил выраженную положительную динамику со стороны суставного синдрома – купирование боли и клинических симптомов ПсА.



Рисунок 1. Пациент Н. до начала терапии (BSA 30%; PASI 19,9; DLQI 15).



Рисунок 2. Пациент Н. на фоне терапии гуселькумабом (три инъекции) (BSA 0%; PASI 0; DLQI 0).

### Клинический случай 2

Пациент О. 1984 года рождения болен в течение 10 лет. Лечился амбулаторно топическими глюкокортикостероидами с временным положительным эффектом. Течение кожного патологического процесса – волнообразное с обострениями в осенне-зимний период и ремиссиями летом. Настоящее обострение длится около 5 месяцев. Получал стационарное лечение в янва-

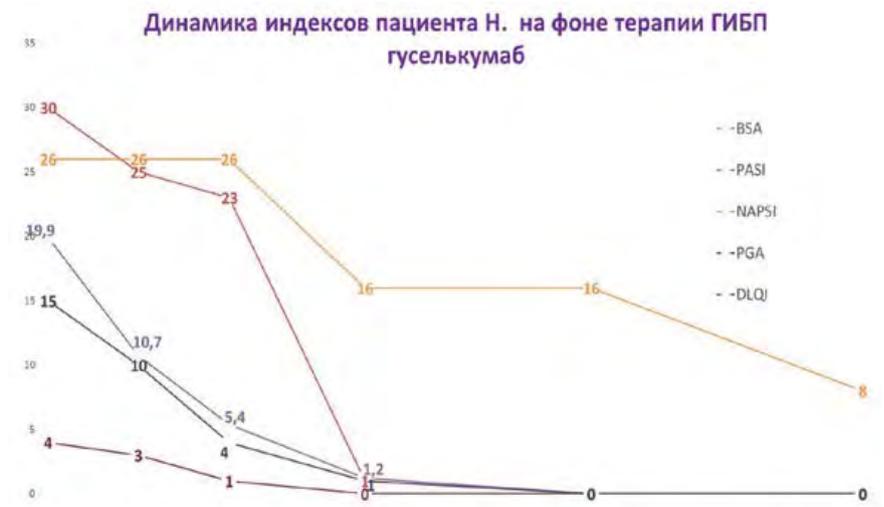


Рисунок 3. Динамика индексов тяжести псориаза и качества жизни.



Рисунок 4. Пациент О. до лечения (BSA 44%; PASI 23,7; DLQI 21).



Рисунок 5. Пациент О. после трех инъекций препарата гуселькумаб (BSA 0; PASI 0; DLQI 0).

ре-феврале 2021 года, во время которого получал системное лечение: таблетки метотрексата (15 мг) плюс таблетки фолиевой кислоты. Отмечалась положительная динамика, однако без достижения полной ремиссии. Через 3 недели после выписки – постепенное ухудшение кожного процесса, в связи с чем обратился на прием к дерматовенерологу.

При осмотре: на коже волосистой части головы (затылочная область), лица, туловища (грудь, спина, живот), аногенитальной области, верхних конечностей (разгибательные поверхности локтевых суставов) и нижних конечностей (разгибательные поверхности коленных суставов, задние поверхности бедер) – об-

ширные инфильтрированные бляшки насыщенно-красного цвета с четкими границами. На поверхности морфологических элементов интенсивное мелкопластинчатое шелушение серебристо-белого цвета, присутствует ободок Пильнова. Псориазическая триада положительная и воспроизводится в полном объеме. В связи с тяжестью кожного процесса, поражением «трудных» для терапии локализаций, постоянно прогрессирующим течением, пациенту был назначен гуселькумаб в дозе 100 мг в виде подкожной инъекции. Вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующими введениями один раз каждые 8 недель.

После трех инъекций гуселькумаба отмечалась выраженная положительная динамика – полный регресс высыпаний, на месте разрешившихся элементов пятна вторичной гиперпигментации, шелушение и инфильтрация отсутствуют, достижение PASI 100.

### Динамика индексов пациента О. на фоне терапии ГИБП гуселькумаб

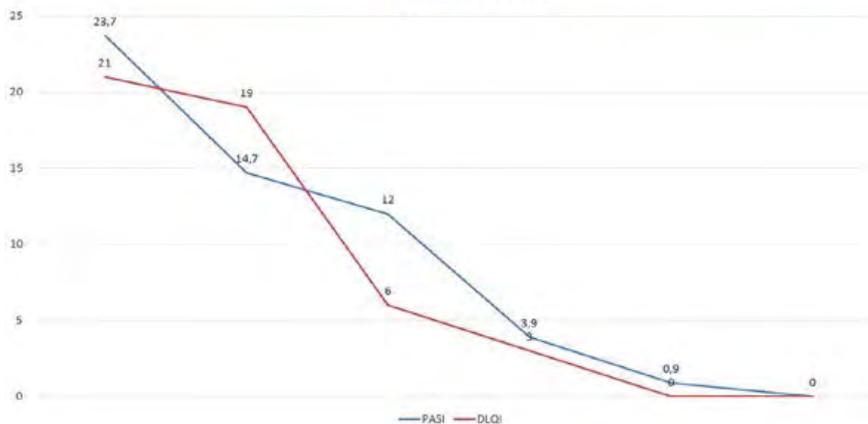


Рисунок 6. Динамика индексов PASI и ДИКЖ.

## Обсуждение результатов

По данным клинических исследований, гуселькумаб обладает рядом преимуществ – более высокой эффективностью в сравнении с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , секукинумабом и устекинумабом, долгосрочным устойчивым ответом на терапию, благоприятным профилем безопасности и минимальной иммуногенностью [27]. И что немаловажно, препарат эффективен при следующих фенотипах: бляшечный псориаз; псориаз волосистой части головы; ладонно-подошвенный псориаз; псориазная ониходистрофия [26]. Противопоказания к назначению гуселькумаба: тяжелая степень гиперчувствительности к гуселькумабу; клинически значимые активные инфекции (например, активный туберкулез); возраст до 18 лет [26]. Применение при беременности и кормлении грудью: способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии гуселькумабом и на протяжении как минимум 12 недель после ее отмены. Данные о применении гуселькумаба у беременных женщин отсутствуют [26]. Доза и интервал введения – 100 мг подкожно в виде инъекции, вторая инъекция проводится через 4 недели после первой, в дальнейшем – один раз каждые 8 недель.

Применение препарата гуселькумаб позволяет достичь полного (PASI 100), почти полного (PASI 90) очищения и PASI 75 уже к 16-й неделе от начала терапии у 37,4, 73,3 и 91,2% пациентов соответственно с последующим нарастанием доли пациентов с (PASI 100, 90, 75 к 24-й неделе до 44,4, 80,2 и 71,2% соответственно и удержанием достигнутых показателей эффективности в течение 4 лет на уровне 55,7% (49,1% на 52-й неделе), 82,2% (79,7% на 52-й неделе), 94,1% (93,8% на 52-й неделе) терапии соответственно [28, 29]. Гуселькумаб продемонстрировал превосходящую эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом в сравнении с адалимумабом и устекинумабом, в том числе у больных с недостаточным ответом на терапию данными препаратами. В исследованиях III фазы (VOYAGE 1 и VOYAGE 2) было показано, что гуселькумаб превосходит адалимумаб на 16-й и 24-й неделях по количеству пациентов, достигших очищения кожи на 75, 90 и 100% (PASI 75, 90, 100 соответственно), а также по влиянию на долю пациентов, достигших полного или почти полного очищения кожи при использовании показателя Investigator Global Assessment (IGA), равного 0 или 1 баллу (IGA 0/1) [30]. Соответствующие показатели PASI 90 на 16-й неделе были достигнуты на гуселькумабе у 73,3% по сравнению с 49,7% пациентов из группы адалимумаба в VOYAGE 1 и 70,0% по сравнению с 46,8% пациентов из группы адалимумаба в VOYAGE 2 ( $p < 0,001$  в обоих случаях) [28, 31].

В клинической практике одним из основных показателей эффективности применения ГИБП является «выживаемость» терапии. Применение гуселькумаба обеспечивает длительный и стойкий эффект. Так, достижение PASI 90 и PASI 100 на 1-м, 2-м, 3-м и 4-м годах терапии составляет 80,6, 83,3, 84,0, 84,3% и 49,7, 51,8, 51,8, 57,1% соответственно [32].

Еще одним актуальным вопросом является лечение псориаза проблемных локализаций (псориаз волосистой части головы, ладонно-подошвенный псориаз, инверсный, псориазная ониходистрофия), что обусловлено торпидным течением, сложностями в выборе тактики ведения и выраженным отрицательным влиянием на качество жизни. Гуселькумаб достоверно превосходит адалимумаб в терапии «проблемного псориаза», демонстрируя устойчивый результат в течение года наблюдения [28, 29].

В прямом сравнительном исследовании эффективности и безопасности препаратов гуселькумаб и секукинумаб у пациентов с тяжелым и среднетяжелым псориазом было показано преимущество гуселькумаба в сравнении с секукинумабом в отношении доли пациентов, достигших PASI 90 к 48-й неделе терапии – 84,5 и 70,0% пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ) [33].

С целью оценки сравнительной эффективности и безопасности гуселькумаба, по сравнению с другими ГИБП в индукционном периоде (10–16 недель), были проведены систематический обзор и сетевой метаанализ [34]. Согласно результатам анализа 45 РКИ с включением 24515 пациентов, гуселькумаб превосходит в эффективности адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, апремиласт, устекинумаб, тилдракизумаб и секукинумаб; препарат имеет благоприятное соотношение пользы и риска по сравнению с другими разрешенными к применению лекарственными средствами для лечения тяжелого и среднетяжелого псориаза. Следует отметить, что эффективность препарата не зависит от веса тела пациента [35].

Эффект «ускользания» или вторичная неэффективность ГИБП определяет смену тактики ведения пациентов, в том числе переключение на другой генно-инженерный препарат. В клинической практике это довольно сложная задача, которая прежде всего касается выбора последующего препарата. Решение может быть достигнуто, например, при переключении на ГИБП с иным механизмом действия. В исследованиях VOYAGE 1 и 2 у 73% пациентов, не достигших ответа на фоне 48-недельной терапии адалимумабом, отмечалось достижение ответа PASI 90 после переключения на терапию гуселькумабом. [36] В исследовании NAVIGATE прирост эффективности у пациентов с недостаточным ответом на устекинумаб при переключении их на терапию гуселькумабом составил 27% ( $p < 0,001$ ) при оценке доли пациентов, достигших PASI 90 к 52-й неделе терапии [35, 37]. Таким образом, данные клинических исследований позволяют рекомендовать гуселькумаб в качестве препарата выбора при эффекте «ускользания» или недостаточной эффективности блокаторов ИФНО- $\alpha$ , ИЛ-17 и ИЛ-12 / 23.

Гуселькумаб характеризуется низкой иммуногенностью. Доля пациентов, у которых развились антитела к препарату, составила 5,5%, при этом не было отмечено влияния антител к препарату на показатели эффективности и безопасности проводимой терапии [35].

В клинических исследованиях гуселькумаб показал хороший профиль безопасности: менее 3% пациентов прекратили лечение из-за развития нежелательных яв-

лений (НЯ) и менее 7% пациентов испытали серьезные нежелательные явления (СНЯ). Наиболее частыми НЯ были инфекции. При этом в клинических исследованиях не сообщалось о развитии у пациентов, получавших гуселькумаб, оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза или реакций гиперчувствительности [25].

Одним из потенциальных преимуществ ингибиторов ИЛ-23 является длительное поддержание высокого уровня ответа после прекращения лечения. В популяционном исследовании ингибитор ИЛ-12 / 23 (устекинумаб) показал более высокую «выживаемость» терапии и более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ингибиторами ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб) и ингибиторами ФНО- $\alpha$  (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) и апремиластом [38]. Предполагается, что «выживаемость» терапии является класс-специфическим явлением, в связи с этим ожидается длительное сохранение эффекта гуселькумаба.

В клинических исследованиях среднее время потери ответа PASI 90 на терапию гуселькумабом составило 23 недели. После последней инъекции гуселькумаба 36% пациентов сохраняют ответ PASI 90, 60% пациентов – PASI 75 в течение 28 недель [17]. У 80% пациентов восстановление ответа PASI 90 отмечается уже после трех введений гуселькумаба [39].

Псориаз нередко сочетается с системными коморбидными заболеваниями, включая метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет II типа, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, патологию гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника [1, 11]. При этом основными целями терапии пациентов с псориазом являются не только достижение очищения кожи, повышение качества жизни пациентов, но и влияние на коморбидности, что невозможно без подбора наиболее безопасного генно-инженерного препарата, не имеющего ограничений при применении у пациентов с наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями [1].

Анализ безопасности терапии гуселькумабом, по данным объединенного анализа исследований III фазы VOYAGE 1, VOYAGE 2 [40], показал, что через 2 года лечения препаратом не было отмечено случаев активного туберкулеза, реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) как в группах пациентов без ЛТБИ, так и в группе пациентов с ЛТБИ+. В то же время два новых случая активного туберкулеза произошли с применением адалимумаба у пациентов с ЛТБИ. Среди пациентов с ЛТБИ+ демографические данные соответствовали эпидемиологии туберкулеза, ЛТБИ чаще всего встречалась у пациентов из Азиатско-Тихоокеанского региона. У девяти пациентов с ЛТБИ+, которые не следовали протоколу лечения и не получали противотуберкулезную терапию на фоне лечения гуселькумабом, не отмечалась активация туберкулезной инфекции. Лечение противотуберкулезными препаратами в сочетании с применением гуселькумаба было эффективным и безопасным в течение 2 лет терапии. Показатели повышенных АЛТ, АСТ чаще наблюдались у пациентов, получавших противотуберку-

лезные препараты, и, скорее всего, это не было связано с терапией гуселькумабом или адалимумабом. В целом результаты анализа показали, что гуселькумаб имеет хороший профиль безопасности. Механизм подавления ФНО- $\alpha$  затрагивает механизмы защиты от туберкулезной инфекции, в то время как механизм подавления ИЛ-23, вероятно, является безопасным и не вызывает активацию туберкулезной инфекции.

## Выводы

1. Данные клинических исследований о высокой эффективности, «выживаемости» и безопасности гуселькумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом, в том числе с коморбидной патологией, позволяет рассматривать его в качестве стартовой терапии с применением генно-инженерных препаратов.
2. Данные собственных результатов наблюдения позволяют сделать вывод о высокой эффективности гуселькумаба при псориазе гладкой кожи, а также при поражении волосистой части головы, аногенитальной области, при вовлечении в процесс ногтевых пластин, что обосновывает его назначение в качестве первого препарата ГИБТ.

## Список литературы / References

1. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. Москва. 2014. 264 с. Potekhaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow. 2014. 264 p.
2. Донцова Е.В., Олисова О.Ю., Круглова Л.С. Псориаз и метаболический синдром: механизмы коморбидности. Медицинский Алфавит. Дерматология. 2019. № 7 (382), Т1. С. 34–39. Dontsova E.V., Olsiova O.Yu., Kruglova L.S. Psoriasis and metabolic syndrome: mechanisms of comorbidity. Medical Alphabet. Dermatology. 2019. No. 7 (382), T1. Pp. 34–39.
3. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. The Lancet. 2007; 370 (9583): 263–271.
4. Johnson-Huang L.M., Lowes M.A., Krueger J.G. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. Disease Models and Mechanisms. 2012; 5: 423–433.
5. Carrascosa J.M. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104: 471–479.
6. Giralomoni G., Griffiths C., Krueger J., Nestle F., Nicolas J. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. Journal of Dermatological Treatment. 2014. 26: 2, 103–112.
7. Sinéad M. Langan, Nicole M. Seminara, Daniel B. Shin, Andrea B. Troxel, Stephen E. Kimmel, Nehal N. Mehta, David J. Margolis, Joel M. Gelfand. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. Journal of Investigative Dermatology. 2012; 132: 556–562.
8. Guenther L., Gulliver W. Psoriasis comorbidities. Journal Of Cutaneous Medicine and Surgery. 2009; 13 (2): 77–87.
9. Boehncke W.H., Boehncke S. Research in practice: the systemic aspects of psoriasis. J. Deutsch. Dermatol. Ges. 2008; 6 (8): 622–625.
10. Росет-Пидаль Е.А., Круглова Л.С., Понич Е.С., Чорбинская С.А., Филатова Е.В. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 8. С. 33–38. Roset-Pidal E.A., Kruglova L.S., Ponich E.S., Chorbinskaya S.A., Filatova E.V. Therapy of psoriasis patients with concomitant metabolic syndrome with biological therapy drugs: predictors of efficacy and potential risks. Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2017. No. 8. Pp. 33–38.
11. Abuabara K. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. Br J Dermatol. 2010; 163 (3): 586–592.
12. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., van Voorhees A.S., et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:377–90.
13. van de Kerkhof P.C., Reich K., Kavanaugh A., Bachelez H., Barker J., Giralomoni G., Langley R.G., Paul C.F., Puig L., Lebwohl. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. 29 (10).
14. Насонов Е.А. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752 с. Nasonov E.L. Rheumatology: clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2010; 752 p.

15. Кубанова А. А. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 1. С. 35–47. Kubanova A. A. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies for biological therapy. Bulletin of dermatology and venereology. 2010. No. 1. P. 35–47.
16. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., Знаменская Л. Ф., Коротаева Т. В., Круглова Л. С., Кохан М. М., Лиля А. М., Хайрутдинов В. Р., Халиф И. Л., Хобейш М. М. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 3. С. 4–18. Abdulganieva D. I., Bakulev A. L., Belousova E. A., Znamenskaya L. F., Korotaeva T. V., Kruglova L. S., Kokhan M. M., Lila A. M., Khairutdinov V. R., Khalif I. L., Khobeish M. M. Draft interdisciplinary recommendations on the diagnosis, methods for assessing the degree of activity, therapeutic efficacy and use of genetically engineered biological drugs in patients with combined immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Modern rheumatology. 2018. V. 12. No. 3. P. 4–18.
17. Клинические рекомендации. Псориаз. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/1/schemat/866> дата обращения: 23.07.2020. Clinical guidelines. Psoriasis. 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/1/schemat/866> Accessed: 23.07.2020.
18. Абдулганиева Д. И., Бакулев А. Л., Белоусова Е. А., Веселов А. В., Коротаева Т. В., Лиля А. М., Логинова Е. Ю., Соколовский Е. В., Хобейш М. М., Шапина М. В., Щукина О. Б. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 422–36. Abdulganieva D. I., Bakulev A. L., Belousova E. A., Veselov A. V., Korotaeva T. V., Lila A. M., Logina E. Y., Sokolovskiy E. V., Khobeish M. M., Shapina M. V., Schukina O. B. Early prescription of genetically engineered biological drugs in immunoinflammatory diseases: opportunities and prospects. The position of the experts. Almanac of Clinical Medicine. 2020; 48 (6): 422–36.
19. Бакулев А. Л. Блокаторы сигнальных путей: механизм действия, эффективность, безопасность терапии у больных псориазом и псориатическим артритом. Вестник дерматологии и венерологии. 2017 (5): 89–96. Bakulev A. L. Signaling pathway blockers: mechanism of action, efficacy, safety of therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Bulletin of dermatology and venereology. 2017 (5): 89–96.
20. Круглова Л. С., Осина А. В., Хотко А. А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие (выживаемость) препаратов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 3. С. 191–196. Kruglova L. S., Osina A. V., Hofko A. A. Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of 'survival' of drugs. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2018. No. 3. P. 191–196.
21. Rasmussen M. K. The Importance of Achieving Clear or Almost Clear Skin for Patients: Results from the Nordic Countries of the Global 'Clear about Psoriasis' Patient Survey Acta Derm Venereol. 2019 Feb 1; 99 (2): 158–163.
22. Хотко А. А., Помазанова М. Ю., Круглова Л. С. Таргетная терапия псориаза: ингибирование сигнального пути IL-23 – данные клинических исследований и реальной практики. Вестник дерматологии и венерологии. 2020. Т. 96; № 4. С. 49–59. Hofko A. A., Pomazanova M. Yu., Kruglova L. S. Targeted therapy for psoriasis: inhibition of the IL-23 signaling pathway – data from clinical studies and real practice. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2020. Vol. 96; No. 4. Pp. 49–59.
23. Круглова Л. С., Львов А. Н., Пушкина А. В. Риски и предикторы псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов. Клиническая дерматология и косметология. 2020. 19 (3). С. 289–296. Kruglova L. S., Lvov A. N., Pushkina A. V. Risks and predictors of psoriatic arthritis in psoriasis and issues of early prescription of genetically engineered biological drugs. Clinical Dermatology and Cosmetology. 2020. 19 (3). Pp. 289–296.
24. Armstrong April W., Puig L., Joshi A. et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020; 156 (3): 258–269.
25. Puig L. Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15 (6): 589–597.
26. Трэмфья (гуселькумаб). Инструкция по медицинскому применению препарата ЛП-005686 от 28.05.2020. Tremfy (guselkumab). Instructions for the medical use of the drug LP-005686 dated 05/28/2020.
27. Langley R. G., Tsai T. F., Flavin S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018; 178 (1): 114–123.
28. Blauvelt A., Papp K. A., Griffiths C. E., Randazzo B., Wasfi Y. S., Shen Y. K. 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. J. Am. Acad. Dermatol. Elsevier Inc. 2017. T. 76, No. 3. P. 405–417.
29. Griffiths C. E. 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 Dermatolog Treat. 2020 Jul 13; 1–9.
30. Langley R. G., Feldman S. R., Niyirady J., van de Kerkhof P., Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. J Dermatolog Treat. 2015; 26 (1): 23–31.
31. Reich K., Armstrong A. W., Foley P., Song M., Wasfi Y. S., Randazzo B., Li S. Z., Shen, Gordon K. B. 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 VOYA. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017. 76, 418–431.
32. Griffiths C. E. M., Fall Clinical Dermatology Conference; October 17–20, 2019; Las Vegas, NV. [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).
33. Reich K., Armstrong April W., Langley Richard G., Flavin S., Randazzo B., Li S. Z., Hsu Ming-Chun, Branigan P., Blauvelt A. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial Lancet 2019; 394: 831–39.
34. Cameron C., Druchok C., Hutton B., McElligott, S., Nair S., Schubert A., Situ A., Varu A., Villacorta R. Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2019. 4, 81–92.
35. Инструкция по медицинскому применению гуселькумаба ЛП-005686 от 28.05.2020. Электронный ресурс <http://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения 28.07.2020. Instructions for medical use of Guselkumab LP-005686 dated 05/28/2020. Electronic resource <http://grls.rosminzdrav.ru> Accessed 28.07.2020.
36. Griffiths C. E. M., Radtke M. A., Youn S. W., Bissonnette R., Song M., Wasfi Y., Randazzo B., You Y., Shen Y.-K., Strober B. Clinical response after guselkumab treatment among adalimumab PASI 90 nonresponders: Results from the VOYAGE 1 and 2 trials. Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 79, Issue 3, AB78.
37. Langley R. G., Tsai T. F., Flavin S., et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018; 178 (1): 114–123.
38. Lunder T., Puig L., Tsai T. F., Bhutani T., Ramachandran J. Uy P., Song M., You Y., Gooderham M., Lebwohl M. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. Int. J. Dermatol. 2019. C. ijd. 14429.
39. Gordon K. B., Armstrong A. W., Foley P., et al. Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE2 Study. J Invest Dermatol. 2019; 139 (12): 2437–2446.
40. Puig L., Tsai T. F., Bhutani T., Ramachandran J. Uy P., Song M., You Y., Gooderham M., Lebwohl M. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and antituberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials Eur Acad Dermatol Venereol 2020. Apr 14. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16460>.

Статья поступила / Received 24.03.22

Получена после рецензирования / Revised 31.03.22

Принята в печать / Accepted 05.04.22

**Сведения об авторах**

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru). eLibrary SPIN: 1107–4372. ORCID: 0000–0002–5044–5265

**Шатохина Евгения Афанасьевна**, д.м.н., доцент, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [e.a.shatokhina@gmail.com](mailto:e.a.shatokhina@gmail.com). ORCID: 0000–0002–0238–6563

**Полонская Александра Сергеевна**, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [dr.polonskaia@gmail.com](mailto:dr.polonskaia@gmail.com). ORCID: 0000–0001–6888–4760

**Сырысева Анастасия Юрьевна**, ординатор I года кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: [cosmonastik@yandex.ru](mailto:cosmonastik@yandex.ru). ORCID: 0000–0001–9585–8373

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента России, Москва

**Автор для переписки:** Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

**Для цитирования:** Круглова Л. С., Шатохина Е. А., Полонская А. С., Сырысева А. Ю. Выбор первого препарата генно-инженерной терапии: преимущества гуселькумаба. Медицинский алфавит. 2022; (8): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-48-55>.

**About authors**

**Kruglova Larisa S.**, DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru). eLibrary SPIN: 1107–4372. ORCID: 0000–0002–5044–5265

**Shatokhina Evgenia A.**, DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [e.a.shatokhina@gmail.com](mailto:e.a.shatokhina@gmail.com). ORCID: 0000–0002–0238–6563

**Polonskaya Aleksandra S.**, post-graduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [dr.polonskaia@gmail.com](mailto:dr.polonskaia@gmail.com). ORCID: 0000–0001–6888–4760

**Syrseva Anastasia Yu.**, resident of the 1st year of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: [cosmonastik@yandex.ru](mailto:cosmonastik@yandex.ru). ORCID: 0000–0001–9585–8373

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Kruglova Larisa S. E-mail: [kruglovals@mail.ru](mailto:kruglovals@mail.ru)

**For citation:** Kruglova L. S., Shatokhina E. A., Polonskaya A. S., Syrseva A. Yu. Choice of first drug of genetically engineered therapy: benefits of guselkumab. Medical alphabet. 2022; (8): 48–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-48-55>.