

Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 - нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита

Коротаева Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Contact: Tatiana Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 01.03.16

Парадигма терапии псориатического артрита (ПсА) претерпела в последние годы существенные изменения вследствие разработки и внедрения в клиническую практику высокоэффективных таргетных лекарственных средств на основе моноклональных антител – ингибиторов различных цитокинов. Выполнен анализ данных литературы о возможностях применения ингибиторов интерлейкина 17 (ИЛ17) как перспективного направления терапии ПсА. Показано, что опосредованный ИЛ17 сигнальный путь играет важную роль как в хронизации синовиального воспаления, так и в возникновении и развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при этом заболевании. Сочетание высокой эффективности и приемлемой безопасности ингибиторов ИЛ17 и ИЛ23 позволило предположить возможность эффективного их использования в качестве средств первой линии для лечения псориаза и ПсА или в качестве терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ингибиторов фактора некроза опухоли α . Отмечено, что активная разработка трех новых препаратов, направленных на подавление ИЛ17, только подтверждает ключевую роль этого цитокина в развитии псориатической болезни.

Приведены данные клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность секукинумаба в отношении ключевых клинических проявлений ПсА. Отмечено, что важнейшим преимуществом препарата является отсутствие иммуногенности. Указано, что в последней редакции Рекомендаций EULAR (2015) предложено включить данный класс препаратов в алгоритм лечения больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; фактор некроза опухоли α ; интерлейкин 17; секукинумаб; иммуногенность.

Для ссылки: Коротаева Т.В. Перспективы применения ингибиторов интерлейкина 17 – нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):346-351.

PROSPECTS FOR USING INTERLEUKIN-17 INHIBITORS, A NEW CLASS OF DRUGS FOR TARGETED THERAPY OF PSORIATIC ARTHRITIS

Korotaeva T.V.

The paradigm of therapy for psoriatic arthritis (PsA) has recently undergone considerable changes due to development and clinical introduction of highly effective targeted drugs based on monoclonal antibodies – inhibitors of different cytokines. The data available in the literature on the possibilities of using interleukin 17 (IL-17) inhibitors as a promising PsA therapy were analyzed. The IL-17-mediated signaling pathway was shown to play an important role in both the chronization of synovial inflammation and in the occurrence and development of bone erosions, bone proliferation, and enthesitis in this disease. The combination of the high efficiency and acceptable safety of IL-17 and IL-23 inhibitors could suggest that they might be used as first-line agents for the treatment of PsA or as second-line therapy if tumor necrosis factor- α inhibitors were ineffective or intolerable. The active design of three novel drugs aimed at suppressing IL-17 was noted to only confirm the key role of this cytokine in developing psoriatic disease.

The paper gives the data of clinical trials supporting the high efficacy of secukinumab against the key clinical manifestations of PsA. The most important advantage of the drug is the lack of immunogenicity. It is pointed out that the latest edition of the EULAR Guidelines (2015) proposes to include this class of drugs in an algorithm for the treatment of PsA patients.

Key words: psoriatic arthritis; tumor necrosis factor- α ; interleukin 17; secukinumab; immunogenicity.

For reference: Korotaeva T.V. Prospects for using interleukin-17 inhibitors, a new class of drugs for targeted therapy of psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):346-351 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-346-351>

Тяжесть поражения суставов, а также социальные последствия псориатического артрита (ПсА) способствуют углубленному изучению патогенеза заболевания и поиску новых методов его лечения. В настоящее время в основе стратегии терапии этих больных лежит принцип надежной супрессии воспаления до достижения минимальной активности или ремиссии заболевания [1, 2]. Серьезные изменения в парадигме терапии ПсА произошли в последние годы в результате разработки и внедрения в кли-

ническую практику новых, высокоэффективных таргетных лекарственных средств (ЛС) на основе моноклональных антител (мАТ) к фактору некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкинам 12/23 (ИЛ12/23; устекинумаб) [3, 4].

Несмотря на то что эффективность перечисленных групп генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) доказана в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых (РПКИ) и наблюдательных исследований, в лечении ПсА остается ряд не-

решенных проблем. К ним относятся снижение эффективности ГИБП у части больных [5], необходимость применения комбинированной терапии с метотрексатом (МТ) [6]; также остается неясным вопрос о возможности влияния ингибиторов ФНО α и устекинумаба на процесс костеобразования, который считают важным звеном патогенеза ПсА [7]. Ингибиторы ФНО α на сегодняшний день являются стандартом для оценки эффективности новых ГИБП при ПсА. При этом альтернативных ЛС для таргетной терапии ПсА, по сравнению с ревматоидным артритом (РА), разработано немного. В последние годы расширяются знания об иммунопатогенезе ПсА, что приводит к созданию новых ГИБП. Так, показано, что при ПсА воспаление характеризуется повышенной экспрессией ИЛ17А в синовии, а концентрация ИЛ17 в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА коррелирует с активностью заболевания [8]. Считают, что опосредованный ИЛ17А сигнальный путь имеет очень важное значение не только в хронизации синовиального воспаления, но и в развитии костных эрозий, костных пролифераций и энтезитов при ПсА [9, 10]. В связи с этим одним из перспективных направлений в совершенствовании терапии ПсА представляется в настоящее время использование препаратов, блокирующих биологическую активность ИЛ17.

Полученные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что ингибирование биологических каскадов ФНО α однозначно позволяет достичь значительного эффекта в отношении клинических проявлений ПсА и остановить прогрессирование эрозивного процесса в суставах [3, 4].

Имеются предположения об участии в патогенезе ПсА иных цитокинов, играющих ключевую роль в процессах повреждения костной ткани. В связи с этим в качестве новой мишени терапии ПсА рассматривается ИЛ17, продуцируемый иммунными клетками – Т-хелперами 17-го типа, индуцируемыми ИЛ23. Разработан ряд новых ЛС, ингибирующих ИЛ12, ИЛ23 (устекинумаб), ИЛ17А (секукинумаб – СКМ, иксекизумаб – ИЗМ), рецептор ИЛ17А (бродалумаб – БДМ) и ИЛ23 (гуселькумаб и тилдракизумаб), которые показали значительную эффективность в лечении псориаза и ПсА.

ИЛ17А обнаружили в 1993 г. [11]. В дальнейшем была охарактеризована группа родственных цитокинов 17А–F, затем открыты Т-клетки – Th17, которые отличает способность продуцировать ряд цитокинов, в том числе ИЛ17, ИЛ21 и ИЛ22 [12–14]. Установлено, что среди представителей семейства ИЛ17 цитокины ИЛ17А и ИЛ17F экспрессируются в повышенных количествах в коже пациентов, страдающих псориазом. Эти молекулы в виде гомо- или гетеродимеров связываются с рецепторами ИЛ17, представленными в виде рецепторных субъединиц ИЛ17RA и ИЛ17RC [15].

Было показано, что биологическая функция Th17-клеток заключается в реагировании на возбудителей внеклеточных инфекций и грибов и в усилении адаптивного иммунного ответа [13]. В организме человека дифференцировка Th17-клеток индуцируется ИЛ1 β , а также ИЛ23 и, возможно, трансформирующим фактором роста β в присутствии провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ21 и ИЛ23 [4, 12].

ИЛ17А является более мощным по своему эффекту, чем ИЛ17F и ИЛ17E (также известный как ИЛ25), участ-

вует в Th2-ответе. ИЛ17B, ИЛ17C и ИЛ17D хуже охарактеризованы с точки зрения их биологической значимости [4, 12].

В состоянии покоя ИЛ17А и ИЛ17F в основном выявляются в тканях селезенки и тонкого кишечника. При воспалительных состояниях активированные Т-клетки, в частности клетки Th17, являются основными продуцентами этих цитокинов, как и некоторые другие, включая CD8-, NK-клетки, тучные клетки, нейтрофилы, миелоидные клетки [14]. Рецептор к ИЛ17 экспрессируется при различных путях клеточной активации на клетках эндотелия, эпителия, фибробластах, кератиноцитах, остеобластах, моноцитах и макрофагах [14].

Известно, что энтезит как воспалительная реакция реализуется в основном за счет ИЛ17, продуцируемого этими клетками, в то время как экспрессия ИЛ22 активируется STAT3-зависимыми остеобластами, что приводит к опосредованному ремоделированию костной ткани [10, 16]. Показано, что иммунологический Th17-опосредованный механизм, в котором участвуют цитокины ИЛ23 и ИЛ17, является важнейшим звеном патогенеза псориаза, ПсА и других спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит.

Сочетание высокой эффективности и приемлемой безопасности ингибиторов ИЛ17 и ИЛ23 позволило предположить возможность эффективного их использования в качестве средств первой линии для лечения псориаза и ПсА или терапии второй линии при неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНО α .

Об участии ИЛ17А в патогенезе ПсА свидетельствует повышение числа клеток, продуцирующих ИЛ17А в крови, суставах и в псориатических бляшках [16–19]. Показано, что число таких клеток коррелирует с активностью заболевания и патологическими структурными изменениями пораженных тканей [8].

Th17-клетки, которые производят цитокины, например ИЛ17 и ИЛ22, способствуют развитию воспалительной реакции, что может приводить к таким последствиям, как эрозии костей, воспалительные изменения в синовиальной оболочке и коже. В то же время ИЛ22 способствует остеопролиферации, развитию периостита и анкилоза при ПсА [7, 17]. Подобная модель патогенеза заболевания в определенной степени определяет параллельное развитие таких противоположных процессов, как необратимая резорбция кости и костная пролиферация.

Результаты доклинических исследований позволяют предположить, что сигнальный путь ИЛ17 задействован в патогенезе необратимых структурных повреждений при воспалительном процессе в суставах [20, 21]. Полученные к настоящему времени данные представляют собой новые доказательства того, что ИЛ17А может опосредовать этот процесс.

Клиническое и морфологическое улучшение, которое отмечается у больных псориазом на фоне лечения ингибиторами ИЛ17А, также свидетельствует в пользу того, что ИЛ17 наряду с другими цитокинами участвует в патогенезе и этого заболевания. В целом ряде исследований был показан высокий уровень ИЛ17, ИЛ22 и ИЛ23 в участках кожи, поврежденной псориатической бляшкой, и в синовии у больных ПсА, что может способствовать гиперпролиферации кератиноцитов и увеличению выраженности синовиита [22–24].

СКМ представляет собой человеческое мАТ IgG1 κ , направленное против ИЛ17А. СКМ обладает высокой аффинностью к ИЛ17А, при этом не связывается с рецепторами ИЛ17 или другими членами семейства цитокина ИЛ17, такими как ИЛ17С, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F, что обуславливает его высокую селективность и таргетное воздействие [25, 26].

Наиболее значимые результаты были показаны в лечении больных с псориазом, часть из которых имели ПсА. Недавно представлены результаты 52-недельного исследования III фазы ERASURE (Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis) и исследования FIXTURE (Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis). В исследование ERASURE были включены 738 больных псориазом, в FIXTURE – 1306 пациентов, которым подкожно вводили препарат в дозе 300 или 150 мг один раз в неделю в течение 5 нед, а затем каждые 4 нед [27].

В исследовании ERASURE на 12-й неделе на фоне терапии СКМ по 300 или 150 мг либо плацебо (ПЛ) 75% ответ по индексу распространенности и тяжести псориаза PASI (PASI75) был достигнут у 81,6; 71,6 и 4,5% пациентов соответственно. Ответ PASI90 был достигнут в 59,2; 39,1 и 1,2% случаев соответственно. В исследовании FIXTURE PASI75 был достигнут у 77,1; 67; 44 и 4,9% больных, которые получали СКМ в дозах 300 и 150 мг, этанерцепт и ПЛ, а PASI90 – в 54,2; 41,9; 20,7 и 1,5% случаев соответственно. Отмечались также значимое снижение зуда, улучшение состояния ногтей, качества жизни больных. В рамках исследования впервые проведено прямое сравнение эффективности ингибитора ФНО α и мАТ к ИЛ17 у больных псориазом. Серьезные неблагоприятные реакции (НР) возникали редко, их частота была сопоставима во всех группах. Не было ни одного летального исхода. Частота развития инфекционных осложнений во всех трех группах, где применяли ГИБП, существенно не различалась и была выше, чем в группе ПЛ. Легкой и умеренной тяжести кандидозные инфекции при назначении СКМ по 300, 150 мг или этанерцепта наблюдались в 4,7; 2,3 и 1,2% случаев соответственно. Нейтропения была отмечена в обеих группах, где применялся СКМ (у 9 пациентов; 1%), и не встречалась у больных, получавших этанерцепт или ПЛ. В то же время наличие нейтропении не ассоциировалось с развитием каких-либо инфекций или других НР. В целом частота НР была сходной в обоих исследованиях [27].

Результаты двух исследований СКМ III фазы при ПсА недавно доложены в ходе заседаний Американской коллегии ревматологов (ACR) в 2014 г. [28, 29]. В исследование FUTURE 1 было включено 606 пациентов с ПсА, 404 были рандомизированы в основную группу, 202 – в группу ПЛ. В дальнейшем 404 пациента были рандомизированы в две группы. В одной из них СКМ вводился по 75 мг, в другой – по 150 мг внутривенно, общая длительность наблюдения – 2 года (104 нед). После 16 нед больным из группы ПЛ вводился СКМ по 75 или 150 мг подкожно. Необходимо отметить, что 30% пациентов, включенных в исследование, ранее получали ингибиторы ФНО α , а 60% больных – сопутствующую терапию МТ. Через 24 нед после начала терапии СКМ в дозах 75 и 150 мг частота 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR (ACR20/50/70) в этих группах существенно не различа-

лась и составила 50,5/30,7/16,8 и 50/34,7/18,8% соответственно, а в группе ПЛ она была значительно меньше – 17,3/7,4/2,0% соответственно. К 52-й неделе доля пациентов с ответом ACR20/50/70 увеличилась до 66,9/38,4/25,6% в группе терапии СКМ в дозе 75 мг и до 69,5/50/28,2% в группе пациентов, получавших СКМ в дозе 150 мг. К 52-й неделе в группе пациентов, получавших сначала ПЛ, а затем СКМ по 75 или по 150 мг подкожно, ответ ACR20 наблюдался у 60 и 80% пациентов соответственно. В ноябре 2015 г. на конференции ACR были доложены результаты двухгодичного наблюдения пациентов в исследовании FUTURE 1. Согласно полученным данным, эффект СКМ сохранялся у пациентов, которым ГИБП ранее не назначались на протяжении 2 лет; кроме того, отмечалась более высокая эффективность, чем у тех, кто получал ингибиторы ФНО α в анамнезе. Доля пациентов, ранее не получавших ГИБП, с 20% ответом по критериям ACR при использовании СКМ в дозе 150 мг составила 80%, в то время как у пациентов с неэффективностью/непереносимостью ингибиторов ФНО α – 55,3% [28]. Таким образом, можно заключить, что СКМ наиболее эффективен у больных, не получавших ГИБП, но при этом он также может стать альтернативой для тех, кто плохо переносит ингибиторы ФНО α , или для тех, кому они противопоказаны.

Внутривенное введение СКМ в дозе 75 мг при ПсА было менее эффективным – ответ PASI75 получен в 65,7% случаев. Следует отметить, что для лечения кожного псориаза с учетом исследований ERASURE и FIXTURE рекомендована гораздо более высокая доза препарата (300 мг), чем та, что применялась при ПсА [27]. На фоне терапии СКМ в двух формах отмечена значительная положительная динамика дактилитов, энтезитов и DAS28. Наиболее благоприятные результаты отмечались у больных, которым не назначались ингибиторы ФНО α . Полученные результаты согласуются с данными по устекинумабу, который также был менее эффективен у пациентов, получавших ранее ингибиторы ФНО α [30]. Четко выраженной связи «доза–ответ» при сравнении различных групп пациентов, получавших СКМ до 24-й недели, обнаружено не было, что отчасти можно объяснить одинаковой внутривенной нагрузочной дозой СКМ.

Значимых различий ответа на лечение в зависимости от сопутствующей терапии МТ не наблюдалось, что может свидетельствовать о низкой иммуногенности СКМ или ее отсутствии. Следует отметить, что как резорбция, так и «плюс-ткань» являются характерными особенностями структурных изменений при ПсА. В силу свойств ИЛ17 ингибирующее действие СКМ может сдерживать оба этих процесса. Исследователи считают, что в будущем при изучении данного класса препаратов следует уделить этому вопросу более пристальное внимание.

В исследование FUTURE 2 было включено 397 пациентов, которые получали СКМ подкожно по 300, 150 и 75 мг или ПЛ еженедельно в течение 4 нед (нагрузочная фаза), далее каждые 4 нед, общая длительность наблюдения – 52 нед. Ингибиторы ФНО α ранее получали 35% из этих больных [31]. У больных, получавших СКМ, были выявлены значимое улучшение по критериям ACR, значительное уменьшение выраженности энтезита, дактилита, псориаза, а также улучшение качества жизни. Необходимо отметить, что частота 20% и 50% улучшения по ACR при использовании СКМ в дозах 300 и 150 мг существен-

но не различалась, но была ниже у тех, кому ранее назначались ГИБП. Так, у пациентов, ранее не получавших ГИБП, 20% ответ по критериям ACR при назначении СКМ по 150 мг подкожно (исследование FUTURE 2) был получен в 79,4% случаев, а при использовании СКМ подкожно по 150 и 300 мг у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α , – в 37,8 и 54,5% соответственно. Подкожное введение СКМ в дозе 75 мг обеспечивало 20% и 50% улучшение по критериям ACR в 35 и 17,3% случаев соответственно [28]. В целом частота серьезных НР была относительно низкой и сходной в группах СКМ и ПЛ через 16 нед в обоих исследованиях. Показано замедление рентгенологического прогрессирования (образования эрозий) на фоне терапии СКМ 300 и 150 мг; на фоне лечения СКМ в дозе 75 мг замедлялось прогрессирование сужения суставных щелей.

Следует отметить, что результаты исследований ингибиторов ИЛ17 при псориазе показали очень высокую скорость регресса кожных проявлений, что является несомненным преимуществом. При этом СКМ [28] и ИЗМ [32] оказались значимо более эффективными по сравнению с ПЛ и ингибитором ФНО α этанерцептом.

Безопасность СКМ, по данным приведенных выше исследований, соответствует той, что была описана в предыдущих работах с участием пациентов, страдающих ПсА и бляшечным псориазом различной степени тяжести [28].

Особо следует обратить внимание на исходно повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ПсА [33–35]. В исследовании FUTURE 1 у двух больных, получавших СКМ, был зарегистрирован инфаркт миокарда, у четырех – инсульт. Следует, однако, отметить, что эти пациенты имели факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний до начала исследования. В частности, все они были старше 50 лет, страдали артериальной гипертензией, четверо имели избыточную массу тела, а трое были курильщиками [36]. Инфарктов миокарда и инсультов в группе ПЛ зарегистрировано не было. Однако, учитывая, что плацебоконтролируемый период исследования был коротким (согласно дизайну – 128,5 дня), судить о безопасности терапии можно на основании пересчета частоты НР на длительность воздействия активного препарата и ПЛ. При этом общая частота серьезных сердечно-сосудистых НР была сопоставима для СКМ и ПЛ, составив 1,2 и 1,4 случая на 100 пациенто-лет соответственно [36]. Тем не менее полученные данные говорят о необходимости более масштабных и продолжительных исследований в реальной клинической практике.

В целом показатели безопасности, по данным I.V. McInnes и соавт. [28], выглядят обнадеживающе: наблюдалась сопоставимая частота НР и серьезных НР в группах пациентов, получающих СКМ и ПЛ. Наиболее частыми НР были инфекции верхних дыхательных путей (у 4, 8, 10 и 7 пациентов на фоне терапии СКМ по 300, 150, 75 мг и ПЛ соответственно) и назофарингит (у 6, 4 и 8 пациентов соответствующих групп). Серьезные НР были зарегистрированы в пяти (5%), одном (1%) и четырех (4%) случаях при назначении СКМ по 300, 150 и 75 мг соответственно.

В настоящее время проводятся клинические испытания при псориазе и ПсА другого ингибитора ИЛ17А – ИЗМ. Это препарат гуманизированных МАТ класса

IgG4, способный быстро нейтрализовать ИЛ17, что обеспечивает как уменьшение клинических проявлений заболевания, так и положительную динамику морфологических изменений кожи – уменьшение явлений акантоза, гиперкератоза и лимфоцитарной инфильтрации дермы у больных псориазом. В исследовании II фазы у 142 пациентов с псориазом, получавших ИЗМ по 25, 75 и 150 мг, ответ PASI75 через 12 нед был получен в 76,7; 82,8 и 82,1% случаев соответственно. В группах больных, получавших ИЗМ по 150 и 75 мг, ответ PASI100 наблюдался в 39,3 и 37,3% случаев. Существенные отличия показателей от группы ПЛ были выявлены уже через 1 нед после начала лечения [37]. Несмотря на то что прямых сравнений различных ингибиторов ИЛ17 не проводилось, в целом можно говорить о сопоставимом уровне эффективности СКМ и ИЗМ (по крайней мере, в краткосрочной перспективе), однако профиль безопасности потенциально может иметь существенные различия, поскольку ИЗМ, в отличие от СКМ, является гуманизированным МАТ.

Эффективность и безопасность ИЗМ оценивались в РПКИ III фазы у больных ПсА. ИЗМ продемонстрировал сопоставимую эффективность с адалимумабом в отношении активности артрита: ответ ACR20 на 24-й неделе был достигнут соответственно у 57,4; 57,9 и 62,1% больных, получавших адалимумаб, ИЗМ 80 мг 1 раз в 4 нед и 80 мг 1 раз в 2 нед (после нагрузочной дозы 160 мг на исходном этапе). В то же время ИЗМ был более эффективен в отношении очищения кожи, чем адалимумаб: доля пациентов, достигших PASI75, составила соответственно 71,2 и 79,7% в группах ИЗМ 1 раз в 4 нед и 1 раз в 2 нед, в то время как при лечении адалимумабом лишь 36,8 и 54,4% пациентов достигли соответственно PASI75 и PASI90 [32, 37]. БДМ является полностью человеческим МАТ, блокирующим рецепторы к ИЛ17А. Как и в исследованиях прямых ингибиторов ИЛ17А, была показана высокая эффективность данного препарата у больных псориазом. В исследовании II фазы из 198 больных, получавших 70; 140; 210 и 280 мг БДМ подкожно, доля пациентов, достигших PASI75, составила 45; 85,9; 86,3 и 76% по сравнению с 16% пациентов, получавших ПЛ в течение 12 нед [38]. PASI100 был достигнут соответственно в 38 и 62% случаев в группах, где были использованы дозы препарата 140 и 210 мг. В двух случаях у больных отмечалась нейтропения 3-й степени, которая разрешилась после отмены препарата и не приводила к развитию инфекции. Исследование II фазы при ПсА было проведено с участием 168 больных [39]. В качестве основного показателя эффективности учитывалась частота улучшения ACR20 через 12 нед от начала лечения. Оно было достигнуто соответственно у 37 и 39% пациентов, получавших БДМ по 140 и 280 мг, что было значимо выше, чем в группе ПЛ (18%). После этого больные продолжали лечение в тех же дозах, и через 24 нед 20% улучшение по критериям ACR было достигнуто в 51 и 64% случаев соответственно при назначении 140 и 280 мг БДМ. В связи с зафиксированными случаями психических реакций у пациентов, получавших БДМ, исследования были прекращены.

Таким образом, активная разработка трех новых препаратов, направленных на подавление ИЛ17, только подтверждает ключевую роль этого цитокина в развитии псориазической болезни.

Заключение. Развитие биологической терапии в настоящее время рассматривают как существенный прорыв в разработке новых подходов к лечению ПсА. Ее применение позволило достичь значимого улучшения клинических проявлений заболевания и добиться ограничения их прогрессирования. Впечатляющие данные об эффективности ингибиторов ФНО α как препаратов для лечения системных воспалительных заболеваний позволили лучше понять их патогенез и более точно установить терапевтические молекулярные мишени. Однако в настоящее время на фоне терапии большинством препаратов данной группы показана возможность развития ряда НР, а также первичной или вторичной неэффективности, одной из причин этого может стать иммуногенность таких медикаментов [40–42].

Активно расширяются поиски новых биомаркеров, молекулярных сигнальных каскадов и мишеней для таргетной терапии. Накопленная на сегодняшний день информация подтверждает важную роль ИЛ17А в патогенезе ПсА и свидетельствует о возможности применения при данном заболевании нового терапевтического подхода, основанного на ингибировании активности этого цитокина. Место нового класса таргетных препаратов — ингибиторов ИЛ17 — в изменившейся парадигме лечения ПсА предсто-

ит выяснить в ходе дальнейших исследований. Тем не менее в последней редакции Рекомендаций EULAR (2015) предложено включить данный класс препаратов в алгоритм лечения больных ПсА [43].

Данные РПКИ показывают, что СКМ оказался эффективным в отношении ключевых клинических проявлений ПсА. Среди НР наиболее значимыми оказались инфекции и сердечно-сосудистые события, а несомненным плюсом препарата является отсутствие иммуногенных реакций, что говорит о перспективах применения СКМ в режиме монотерапии без МТ. Безусловно, необходимым является проведение более масштабных когортных исследований, которые позволят оценить эффективность и безопасность, связанные с долгосрочной терапией СКМ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
- Coates LC, Moverly AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00347-5
- Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403
- McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
- Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2178-2182. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205554
- Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63:382-90. doi: 10.1002/art.30117
- Finzel S, Kraus S, Schmidt S, et al. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2012;72(7):1176-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-20158
- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1272-81. doi: 10.1002/art.38376
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794
- Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1019-23. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7
- Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993;150:5445-56.
- Van den Berg WB, McInnes IB. Th17 cells and IL-17 a-focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:158-70. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMr0707449
- Frleta M, Siebert S, McInnes IB. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:414. doi: 10.1007/s11926-014-0414-y
- Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoform and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):319-24. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08902.x
- Jandus C, Bioley G, Rivas JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307-17. doi: 10.1002/art.23655
- Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1373-83. doi: 10.1038/jid.2009.399
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011;187:490-500. doi: 10.4049/jimmunol.1100123
- Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
- Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum*. 2004;50:650-9. doi: 10.1002/art.20001

21. Pllinger B, Junt T, Metzler B, et al. Th17 cells, not IL-17+ $\gamma\delta$ T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans. *J Immunol*. 2011;186:2602-12. doi: 10.4049/jimmunol.1003370
22. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595
23. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:183-93. doi: 10.1007/s12016-012-8307-1
24. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
25. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med*. 2007 Aug 6;204(8):1849-61. doi.org/10.1084/jem.20070663
26. Gaffen SL. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014 Sep;14(9):585-600. doi: 10.1038/nri3707
27. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
28. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al; on behalf of the FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
29. Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardized operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
30. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
31. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.
32. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8
33. Han C, Robinson DW, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33:2167-72.
34. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1131-5. doi: 10.1136/ard.2008.094839
35. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1729-35. doi: 10.1002/acr.20627
36. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
37. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Antiinterleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
38. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an antiinterleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
39. Mease PJ, et al. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled phase 3 study of efficacy and safety of ixekizumab, adalimumab, and placebo therapy in patients naive to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs with active psoriatic arthritis 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract number 977 Date of first publication: September 29, 2015.
40. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1213-23. doi: 10.1002/art.37876
41. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505. doi: 10.1136/ard.2006.058339
42. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1840-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203018
43. Gossec L, Smolen J, Ramiro S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015;0:1-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337