

Современные достижения в биологической терапии псориаза: эффективность препарата гуселькумаб в реальной клинической практике

О.В. Жукова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

С.И. Артемьева^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

¹ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

Резюме

Псориаз – хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, которое на сегодняшний день рассматривается как системный процесс с учетом связи со множеством коморбидных состояний. При псориазе происходит сложное взаимодействие Т-клеток и кератиноцитов. Всесторонне патогенез псориаза до конца не изучен, однако известно, что ключевым в развитии заболевания является путь ИЛ-23/Th17. С появлением генно-инженерных биологических препаратов лечение псориаза претерпело значительные перемены благодаря их высокой эффективности за счет таргетного воздействия. Гуселькумаб – первый препарат для лечения псориаза средней и тяжелой степени, который имеет направленное действие на субъединицу p19 интерлейкина (ИЛ) 23. Эффективность гуселькумаба была доказана рядом клинических исследований. К настоящему времени в литературе опубликовано небольшое количество серий случаев из реальной клинической практики, отражающих применение гуселькумаба при псориазе тяжелой степени, включая показатель выживаемости в течение длительного периода времени, а также сохранение эффективности у пациентов с сопутствующими патологиями. В статье рассматриваются результаты ключевых исследований эффективности гуселькумаба, а также приведены собственные клинические случаи успешного применения препарата. Отмечено, что гуселькумаб способен воспроизвести результаты, полученные в исследованиях, в условиях реальной клинической практики. При этом представленные случаи также вызывают интерес с учетом наличия в них сопутствующего метаболического синдрома, ожирения, которое зачастую затрудняет ответ на терапию. Данная группа пациентов обычно отличается особой торпидностью течения псориаза и определенной рефрактерностью к проводимому лечению. Таким образом, гуселькумаб отличается эффективным и безопасным профилем, помимо этого, удобством применения, а улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии определяет его перспективным в качестве препарата первой линии среди генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза.

Ключевые слова: генно-инженерная биологическая терапия, псориаз, гуселькумаб, клинический случай, ингибитор интерлейкина-23

Для цитирования: Жукова О.В., Артемьева С.И. Современные достижения в биологической терапии псориаза: эффективность препарата гуселькумаб в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(3):71–78. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-71-78>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current advances in biological therapy of psoriasis: efficacy of guselkumab in real clinical practice

Olga V. Zhukova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>, klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2793-8862>, sofya.chern@gmail.com

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

Abstract

Psoriasis is an immune-mediated, chronic inflammatory skin disease, which is currently regarded as a systemic process given its association with multiple comorbid conditions. In psoriasis, there is a complex interaction between T cells and keratinocytes. The pathogenesis of psoriasis is not fully understood, but the IL-23/Th17 pathway is known to play the key role in the development of the disease. With the advent of genetically engineered biological drugs (GED), the treatment of psoriasis has undergone significant changes due to their high efficacy through targeted effects. Guselkumab is the first drug for the treatment of moderate to severe psoriasis to target the p19 subunit of interleukin (IL) 23. The efficacy of guselkumab has been demonstrated in a number of clinical trials. To date, only a few case studies from actual clinical practice have been published in the literature reflecting the use of guselkumab in severe psoriasis, including long-term drug survival and continued efficacy in patients with comorbidities. The article reviews the results of key efficacy studies of guselkumab and presents its own clinical case studies of successful use of the drug. It is noted that guselkumab is able to replicate the results obtained in studies in real clinical practice.

tice. However, the cases presented are also of interest in view of their concomitant metabolic syndrome, obesity, which often makes it difficult to respond to therapy. This group of patients is usually characterised by a particularly torpid course of psoriasis and a certain refractoriness to the ongoing treatment. Thus, guselkumab has an effective and safe profile, in addition it is convenient to use, and the improvement in the quality of life of patients during therapy makes it promising as a first-line GEBD therapy in the treatment of psoriasis.

Keywords: genetically engineered biological therapy, psoriasis, guselkumab, clinical case, interleukin-23 inhibitor

For citation: Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Current advances in biological therapy of psoriasis: efficacy of guselkumab in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):71–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-71-78>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – это хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которое поражает более 125 млн чел. во всем мире, при этом у 30–40% пациентов также диагностирован псориатический артрит [1–3]. Бляшечный псориаз – наиболее распространенная клиническая форма псориаза, для которой характерно наличие резко отграниченных эритематозных бляшек с серебристо-белым мелкопластинчатым шелушением на поверхности. Частота встречаемости данной формы составляет около 90% случаев [4].

В настоящее время псориаз рассматривается как системное воспалительное заболевание, оказывающее выраженное негативное влияние на различные аспекты жизни пациентов. С учетом значительной заболеваемости и психосоциального воздействия, связанного с этим дерматозом, неудивительно, что оно оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов [5].

Бремя псориатической болезни включает и социальную стигматизацию, и снижение эмоционального и физического благополучия. Псориаз также связан с рядом других хронических состояний, коморбидных патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, депрессию и метаболический синдром [6–10].

Традиционные методы лечения псориаза средней и тяжелой степени включают системные иммуносупрессивные агенты: метотрексат, циклоспорин, ацитретин. Однако их применение ограничено неблагоприятными побочными воздействиями и (или) низкой эффективностью.

Более глубокое понимание патогенеза псориаза позволило разработать высокоэффективные биологические методы лечения, революционизировать лечение псориаза и в конечном счете существенно повысить качество жизни, предотвратить инвалидизацию пациентов и снизить риск сопутствующих заболеваний [11–14].

Современные генно-инженерные биологические методы терапии включают несколько групп препаратов: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α); ингибитор интерлейкина (ИЛ) 12/23 устекинумаб; ингибиторы ИЛ-17; ингибиторы ИЛ-23 [15].

Понимание ключевой роли ИЛ-23 в патогенезе заболевания позволило изменить терапевтическую направленность и существенно повысить эффективность лечения псориаза [16].

ИНТЕРЛЕЙКИН-23 И ПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАЗА

ИЛ-23 – это гетеродимерный цитокин, состоящий из субъединиц p19 и p40. Он является важнейшим компонентом патогенеза псориаза [17]. Центральным звеном в развитии заболевания является ось ИЛ-23/Th17 [16, 18, 19]. Уровень ИЛ-23 в сыворотке крови и в очагах пораженной кожи значительно повышен у пациентов с псориазом [20, 21].

Псориаз – это многофакторное заболевание комплексной иммунной активации у восприимчивых людей. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , активируют дермальные дендритные клетки, вызывая повышенную выработку ИЛ-23 [17, 18, 22].

ИЛ-23 является основным регулятором индукции и поддержания провоспалительных популяций Th17-клеток, ответственных за развитие заболевания при псориазе [16, 23]. В результате экспансии Th17-клеток вырабатывается значительное количество ИЛ-17, который стимулирует воспалительный ответ, вызывающий гиперплазию эпидермиса, иммунную активацию кератиноцитов и тканевое воспаление [16–18, 23].

Первым биологическим препаратом, разработанным для ингибирования этого пути, был устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело против общей субъединицы p40 цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23, после чего было одобрено несколько ингибиторов ИЛ-17.

Несмотря на эффективность этих препаратов, последующее открытие ИЛ-23 как главного регулятора Th17-клеток привело к разработке нескольких антагонистов субъединицы p19 для селективного ингибирования ИЛ-23 без нарушения функции каскада ИЛ-12 [24, 25].

К настоящему времени разработаны три ингибитора субъединицы p19 ИЛ-23: гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб. Гуселькумаб и рисанкизумаб одобрены к применению на территории РФ. Тилдракизумаб одобрен к применению в США и странах Европы. Еще один препарат, мирикизумаб, находится на III фазе разработки.

ГУСЕЛЬКУМАБ

Гуселькумаб – первый препарат своего класса, одобренный для лечения взрослых пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, которым показана системная терапия. Он представляет собой полностью человеческое IgG1 λ моноклональное антитело, которое

избирательно связывается с субъединицей p19 ИЛ-23, вводимое в виде подкожных инъекций в дозе 100 мг на 0-й, 4-й неделях, а затем каждые 8 недель. Субъединица p19 является общей для цитокинов ИЛ-23 и ИЛ-39. Блокада субъединицы p19 теоретически может нейтрализовать как ИЛ-23, так и ИЛ-39 – другой провоспалительный цитокин. Однако роль ИЛ-39 в патогенезе псориаза не установлена [26].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

Клиническая эффективность гуселькумаба при лечении псориаза средней и тяжелой степени была установлена в восьми клинических исследованиях III и IV фазы.

ИССЛЕДОВАНИЯ VOYAGE

VOYAGE были самыми ранними рандомизированными двойными слепыми исследованиями III фазы, в которых оценивалась эффективность гуселькумаба у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [27, 28].

Участники исследования VOYAGE 1 были рандомизированы на 3 группы: гуселькумаба 100 мг, плацебо с последующим применением гуселькумаба 100 мг или адалимумаба 80 мг с последующим приемом адалимумаба 40 мг [27].

Основными конечными точками была доля пациентов, достигших полного очищения кожи или минимальной активности заболевания согласно IGA 0/1, и доля пациентов, у которых было достигнуто улучшение на 90% или более по сравнению с исходным уровнем индекса площади и тяжести псориаза (PASI 90 – Psoriasis Area and Severity Index 90).

Вторичные конечные точки измерялись с помощью индексов для оценки поражений специфических локализаций: кожи головы (ss-IGA – Scalp-specific Investigator Global Assessment), ногтей (f-PGA – Fingernail Physician Global Assessment), индекса тяжести псориаза ногтей (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index), рук и (или) ног (hf-PGA – hand and/or feet Physician Global Assessment), дерматологического индекса качества жизни (DLQI – The Dermatology Life Quality Index) и PSSD (Post SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor) sexual dysfunction).

Гуселькумаб был эффективнее плацебо по показателям IGA 0/1 (85,1 против 6,9%), PASI 90 (73,3 против 2,9%) и всем вторичным конечным точкам в конце 16-й недели (все $p < 0,001$) [27].

Более того, больший ответ на гуселькумаб по сравнению с плацебо наблюдался уже через 2 нед. Больше количество пациентов, получавших гуселькумаб, достигли IGA 0/1, в сравнении с теми, кто получал адалимумаб (80,5 против 55,4%, $p < 0,001$) на 48-й неделе. Аналогично показатель PASI 90 был достигнут большим количеством пациентов в группе гуселькумаба (76,3%), чем в группе адалимумаба (47,9%, $p < 0,001$) на 48-й неделе. Отмечено, что доля пациентов с f-PGA 0/1 была сопоставима между группами гуселькумаба и адалимумаба на 24-й неделе, однако доля пациентов, достигших f-PGA 0/1 на 48-й неде-

ле, была выше в группе гуселькумаба (74,7 против 61,8%, $p = 0,038$). При этом средний процент улучшения показателей NAPSI был сопоставим между гуселькумабом и адалимумабом на 24-й (49,8 против 49,4%) и 48-й (68,1 против 61,4%) неделях. Гуселькумаб был эффективнее адалимумаба по всем другим вторичным конечным точкам на 48-й неделе [27].

В исследовании VOYAGE 2 оценивалась эффективность гуселькумаба в сравнении с плацебо и адалимумабом, включая одну группу с прекращением приема гуселькумаба и другую, в которой неответчики на адалимумаб были переведены на гуселькумаб [28]. Результаты плацебо-контролируемого периода (0–16-й недели) были сопоставимы с результатами исследования VOYAGE 1. Во время рандомизированного периода отмены и повторного лечения (28–48-я недели) ответ PASI 90 был потерян в группе отмены в среднем через 23 нед. после приема последней дозы гуселькумаба. Кроме того, клинические ответы (IGA, PASI) были более значительными в группе поддерживающей терапии гуселькумабом по сравнению с группой отмены на 48-й неделе ($p < 0,001$). Из группы пациентов, которые не отвечали на адалимумаб и были переведены на гуселькумаб, на 48-й неделе 66,1% достигли PASI 90, а 28,6% – PASI 100. В последующих долгосрочных исследованиях VOYAGE результаты, зарегистрированные врачами (IGA и PASI) и пациентами (DLQI и PSSD), сохранялись на протяжении 3 и 4 лет непрерывного лечения гуселькумабом [29, 30].

В целом гуселькумаб обладает большей эффективностью при сходных нежелательных явлениях (НЯ) при дозировке 100 мг каждые 8 нед. по сравнению с адалимумабом.

Таким образом, в исследованиях VOYAGE 1 и 2 сравнивались клинические показатели гуселькумаба и адалимумаба, и оба исследования дали схожие результаты. В объединенном анализе VOYAGE 1 и VOYAGE 2 ответ на гуселькумаб был одинаковым у более легких и более тяжелых пациентов, в то время как адалимумаб был менее эффективен у более тяжелых пациентов, чем у более легких [31].

NAVIGATE

NAVIGATE – это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы для оценки клинической эффективности гуселькумаба у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени, которые адекватно не ответили на устекинумаб – ингибитор ИЛ-12/ИЛ-23 [32].

После начала приема устекинумаба (45 или 90 мг – в зависимости от массы тела) пациенты с PGA ≥ 2 были рандомизированы для получения гуселькумаба 100 мг или продолжения приема устекинумаба.

Клинический ответ, измеряемый количеством визитов пациентов, достигших PGA 0/1 и хотя бы относительного улучшения в 2 раза, был выше у пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с устекинумабом (1,5 против 0,7, $p < 0,001$).

Доля пациентов с ответом PASI 90 на 28-й неделе была выше в группе гуселькумаба по сравнению с группой устекинумаба (48,1 против 22,6%, $p < 0,001$).

Большая доля пациентов, получавших гуселькумаб, по сравнению с устекинумабом достигла ответа PASI 90 (51,1 против 24,1%, $p < 0,001$) и PASI 100 (20,0 против 7,5%, $p < 0,001$), а также оценки DLQI 0/1 (38,8 против 19,0%) на 52-й неделе.

Это исследование показало, что гуселькумаб является предпочтительным вариантом для лечения пациентов с псориазом, которые не ответили на устекинумаб к 16-й неделе.

ECLIPSE

ECLIPSE – это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и безопасность препаратов гуселькумаб и секукинумаб (ингибитор ИЛ-17A) у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени [33].

Участники исследования получали либо гуселькумаб 100 мг и инъекции плацебо, либо секукинумаб 300 мг до 44-й недели. Гуселькумаб был более эффективен, чем секукинумаб в достижении PASI 90 (84 против 70%, $p < 0,001$) на 48-й неделе. Пациенты в группе гуселькумаба по сравнению с группой секукинумаба достигли более высокой доли ответа PASI 100 (58,2 против 48,4%), IGA 0 (62,2 против 50,4%) и IGA 0/1 (85,0 против 74,9%) на 48-й неделе. Однако основные вторичные конечные точки, измеренные на 12-й неделе, показали, что доля пациентов в группе секукинумаба была выше. 89,3% пациентов в группе гуселькумаба достигли показателя PASI 75 на 12-й неделе по сравнению с 91,6% пациентов в группе секукинумаба. Ответ PASI 100 на 12-й неделе в группе гуселькумаба составил 69,1 против 76,1% в группе секукинумаба.

Таким образом, исследование ECLIPSE показало, что долгосрочная эффективность лечения гуселькумабом выше, чем секукинумабом.

Эффективность и скорость возникновения улучшения являются важными параметрами при выборе вариантов лечения, однако необходимо учитывать и долгосрочную эффективность.

NCT02325219

M. Ohtsuki et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, целью которого была оценка эффективности гуселькумаба у японских пациентов с бляшечным псориазом [34].

Пациенты были рандомизированы для получения гуселькумаба 50 или 100 мг на 0-й, 4-й неделях, а затем каждые 8 нед. или плацебо с переходом на гуселькумаб 50 или 100 мг на 16-й неделе.

Дополнительными конечными точками были доли пациентов, достигших ответов IGA 0/1 и PASI 90 на 16-й неделе. На 16-й неделе большая доля пациентов, получавших гуселькумаб 50 и 100 мг, по сравнению с плацебо достигла IGA 0/1 (92,3 и 88,9 против 7,8%, $p < 0,001$) и PASI 90 (70,8 и 69,8 против 0%, $p < 0,001$).

Большая доля пациентов в группах гуселькумаба 50 и 100 мг достигли ответа PASI 75 при сравнении с плацебо (89,2 и 84,1 против 6,3%, $p < 0,001$) на 16-й неделе.

Гуселькумаб был более эффективен, чем плацебо в японской популяции пациентов в данном исследовании, что согласуется с результатами предыдущих исследований.

ORION

ORION – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность гуселькумаба, вводимого с помощью шприц-ручки, контролируемой пациентом (One-Press), при псориазе средней и тяжелой степени.

Гуселькумаб ранее изучался с помощью автоматизированного механизма доставки препарата шприцем UltraSafe Plus™ [27, 28].

One-Press позволяет пациенту вручную контролировать скорость инъекции, а не функционирует как автоинжектор [35].

Пациенты были рандомизированы для получения гуселькумаба 100 мг на 0, 4, 12, 20 и 28-й неделях или плацебо 0, 4 и 12-й на неделях с переходом на гуселькумаб 100 мг на 16, 20 и 28-й неделях. Дополнительной конечной точкой была доля пациентов, достигших ответа IGA 0/1 или PASI 90 на 16-й неделе.

Большее число пациентов на 16-й неделе в группе, получавшей гуселькумаб, при сравнении с плацебо достигли ответа IGA 0/1 (80,6 против 0%, $p < 0,001$) и PASI 90 (75,8 против 0%, $p < 0,001$). Больше пациентов, получавших гуселькумаб, также достигли основных вторичных конечных точек – ответов IGA 0 (56,5 против 0%, $p < 0,001$) и PASI 100 (50,0 против 0%, $p < 0,001$). 99% пациентов были удовлетворены применением препарата с технологией One-Press на 28-й неделе.

Стабильные концентрации в сыворотке крови были достигнуты к 20-й неделе применения устройства One-Press, что соответствует результатам исследований с использованием шприца UltraSafe Plus.

Это исследование продемонстрировало, что введение гуселькумаба с помощью инжектора One-Press, контролируемого пациентом, эффективно и приемлемо для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени.

IXORA-R

IXORA-R – рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы, в котором иксекизумаб, ингибитор ИЛ-17, сравнивался с гуселькумабом у пациентов со средним и тяжелым псориазом [26]. Первичной целью было сравнение раннего и полного очищения кожи, измеряемого по первичной конечной точке PASI 100 на 12-й неделе. Пациенты были рандомизированы для получения иксекизумаба (начальная доза 160, затем 80 мг каждые 4 нед.) или гуселькумаба (100 мг на 0, 4 и 12-й неделях). Пациентам в группе гуселькумаба вводили плацебо для сохранения «ослепления». Через 12 нед. доля пациентов, достигших PASI 100 для иксекизумаба и гуселькумаба, составила 41 и 25% соответственно ($p < 0,001$).

Иксекизумаб был более эффективен, чем гуселькумаб на первой неделе лечения (медиана улучшения PASI от исходного уровня 34 против 17% соответственно). На 24-й неделе лечения гуселькумаб и иксекизумаб имели схожие показатели PASI 100 (52 против 50%, $p = 0,41$) [26].

Ответы PASI 100 были более быстрыми при использовании иксекизумаба, чем гуселькумаба на 12-й неделе, однако на 24-й неделе гуселькумаб и иксекизумаб были одинаково эффективны [26].

POLARIS

Определенный научный интерес представляет исследование POLARIS. Эфиры фумаровой кислоты рекомендованы в Европейском руководстве S3 для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени и часто назначаются в качестве препаратов первой линии в Германии [36, 37]. POLARIS – это открытое слепое рандомизированное клиническое исследование III фазы, оценивающее эффективность гуселькумаба и эфиров фумаровой кислоты у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени, наивных к системному лечению (не получавших его) [38].

Пациенты были рандомизированы для перорального ежедневного приема эфиров фумаровой кислоты в виде фиксированной комбинации диметилфумарата или гуселькумаба (100 мг на 0-й, 4-й неделе, а затем каждые 8 нед.).

На 24-й неделе гуселькумаб был более эффективен, чем фумаровая кислота по показателям PASI 75 (90 против 27%), PASI 90 (82 против 14%), PASI 100 (32 против 3%) и DLQI 0/1 (62 против 17%), все $p < 0,001$. В целом эфиры фумаровой кислоты были менее эффективны в сравнении с гуселькумабом.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Несколько клинических исследований подтвердили стабильный профиль безопасности гуселькумаба. В исследовании I фазы (NCT01484587) сообщалось о зуде, фолликулите, назофарингите и эритеме в месте инъекции как наиболее распространенных НЯ [39].

В исследовании II фазы сообщалось об инфекциях как наиболее распространенных НЯ, но также и о случае возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени и о сердечно-сосудистых осложнениях среди пациентов, получавших гуселькумаб [40].

В исследованиях I и II фазы не было обнаружено доказательств наличия НЯ, связанных с дозой. Многочисленные исследования II и III фаз выявили сходную частоту НЯ в группах гуселькумаба и плацебо [27, 28, 40].

В ходе основного исследования VOYAGE сообщалось, что наиболее распространенными НЯ были назофарингит, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Реакции в месте инъекции были легкими и нечастыми. Отмечено, что до 6,6 и 9,0% пациентов имели положительные антитела к гуселькумабу на 48-й и 60-й неделе соответственно. Однако иммуногенность гуселькумаба не имела клинического значения, поскольку

не отмечено связи между эффективностью и выработкой антител к препарату или развитием НЯ [41].

Ни в одном из клинических исследований не сообщалось о возникновении болезни Крона, анафилактических реакций. Более того, частота НЯ не увеличивалась в течение трех лет непрерывного лечения гуселькумабом [29]. Эти данные по безопасности сохранялись даже после четырех лет непрерывного лечения гуселькумабом [30].

На сегодняшний день нет опубликованных результатов относительно безопасности применения гуселькумаба у пациенток, которые беременны и (или) кормят грудью [42]. Кроме того, нет возрастных различий в клиренсе препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами < 65 лет. Поэтому нет необходимости корректировать дозу в зависимости от возраста. Несмотря на различия в клиренсе и объеме распределения, связанных с массой тела, ни в одном исследовании не было опубликовано обоснований безопасности дозирования гуселькумаба в зависимости от веса [31, 42].

Исследования III фазы выявили сопоставимую частоту побочных эффектов между гуселькумабом и другими биологическими препаратами (адалимумабом, секукинумабом, иксекизумабом) [26–28, 33].

Однако исследование NAVIGATE выявило несколько более высокую частоту НЯ в группе гуселькумаба (64,4%) по сравнению с устекинумабом (55,6%). Эти НЯ в основном были связаны с инфекциями (назофарингит) и жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата [32].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что препарат гуселькумаб хорошо переносится и является безопасным методом лечения псориаза.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под наблюдением на базе Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии находились пациенты со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом, которым с учетом тяжести течения псориазического процесса, резистентности к проводимым методам лечения был назначен ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб. Всем больным препарат гуселькумаб был назначен в дозе 100 мг в виде подкожных инъекций с режимом введений на 0-й, 4-й неделе, затем один раз каждые 8 нед. Эффективность оценивалась с использованием высоковалидных индексов: распространенности и тяжести псориазического процесса (PASI) и дерматологического качества жизни (ДИКЖ).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Г., 32 года (рис. 1а, 1б), находился под наблюдением с эритродермическим псориазом. ДИКЖ – 27 баллов. Индекс массы тела (ИМТ) – 32,6 кг/м². Сопутствующие заболевания: метаболический синдром, гиперлипидемия, ожирение. Болен псориазом более 15 лет, кожный патологический процесс постепенно принял хроническое рецидивирующее течение, в связи с чем больной неодно-

- **Рисунок 1.** Пациент Г., 32 года. До и после 12 недель терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 1.** A 32 year-old patient G. Before and after 12 weeks of guselkumab therapy



Динамика кожного процесса на фоне терапии: а – до начала терапии, псориазная эритродермия; б – 12-я неделя терапии, PASI 3,7 балла.

кратно находился на амбулаторном и стационарном лечении. Помимо стандартных методов терапии, получал системную базисную противовоспалительную терапию, фототерапию, препарат метотрексат без выраженного эффекта. Последние 4 года процесс носил торпидный характер, отмечалась резистентность к проводимой терапии. До начала лечения препаратом гуселькумаб кожный процесс принял характер эритродермии. Пациенту был инициирован прием препарата гуселькумаб по стандартной схеме. На 12-й неделе от начала терапии наблюдалось практически полное разрешение высыпаний на коже. PASI – 3,7 баллов на 12-й неделе терапии, ДИКЖ – 0. Пациент продолжает получать лечение с достижением стойкой ремиссии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент П., 63 года (рис. 2а, 2б), находится под наблюдением с диагнозом «псориаз обыкновенный, L40.0». PASI – 43 балла, ДИКЖ – 22 балла. ИМТ – 36 кг/м². Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, сахарный диабет 2-го типа, ожирение. Болеет псориазом более 20 лет. В связи с тяжестью заболевания получал препарат метотрексат в дозе до 20 мг/нед без выраженного эффекта с отменой в связи с повышением уровня печеночных трансаминаз. Также пациенту неоднократно проводились курсы физиотерапевтического лечения. В течение 3 лет ремиссии не наблюдалось. В связи с торпидным течением

- **Рисунок 2.** Пациент П., 63 года. До и после 12 недель терапии препаратом гуселькумаб
- **Figure 2.** A 63 year-old patient P. Before and after 12 weeks of guselkumab therapy



Динамика кожного процесса на фоне терапии: а – до начала терапии, PASI 43 балла; б – 12-я неделя терапии, PASI 3,2 балла.

псориаза в течение 2 лет получал устекинумаб с временным положительным эффектом и отменой в связи с ускользанием эффекта. С учетом тяжести псориаза пациенту проведена смена генно-инженерных биологических препаратов на гуселькумаб по стандартной схеме. На фоне терапии на 12-й неделе отмечен клинически значимый ответ на лечение: PASI – 3,2 балла, ДИКЖ – 0. Пациент продолжает терапию препаратом гуселькумаб с выраженным положительным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность избирательного воздействия на ключевой путь патогенеза псориаза ИЛ-23/Th17 изменила парадигму лечения псориаза. С открытием ИЛ-23 как ключевого регулятора Th17-клеток были одобрены для лечения псориаза несколько антагонистов ИЛ-23, включая гуселькумаб. В отличие от устекинумаба, этот класс препаратов позволяет ИЛ-12-зависимым функциям оставаться незатронутыми, сохраняя ось ИЛ-12/Th1, жизненно важную для врожденной и адаптивной иммунной защиты против внутриклеточных патогенов и злокачественных клеток [43–45]. Цитокин ИЛ-12 может также оказывать противовоспалительное действие на Th17-центрированное воспаление в коже, способствуя дифференцировке Th17-клеток в регуляторные Т-клетки или Th1-клеточные популяции [16, 18].

Представитель класса ингибиторов ИЛ-23 гуселькумаб обладает высокой эффективностью и безопасностью при лечении псориаза средней и тяжелой степени. В кли-

нических исследованиях препарат был эффективнее адалимумаба, устекинумаба, секукинумаба и эфиров фумаровой кислоты.

Представленные в статье клинические случаи демонстрируют, что в условиях реальной клинической практики гуселкумаб воспроизвел результаты клинических исследований. Кроме того, полученные результаты показывают, что терапия с применением группы ингибиторов

ИЛ-23 может быть стратегией переключения у пациентов, которые не отвечают должным образом на другие биологические препараты при лечении тяжелого псориаза, а также могут быть препаратами выбора у пациентов с коморбидным ожирением.



Поступила / Received 12.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2022
Принята в печать / Accepted 09.02.2022

Список литературы / References

- Springate D.A., Parisi R., Kontopantelis E., Reeves D., Griffiths C.E., Ashcroft D.M. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):650–658. <https://doi.org/10.1111/bjd.15021>.
- Gladman D.D., Antoni C., Mease P., Clegg D.O., Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2 Suppl):ii14–17. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482>.
- Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):441–447. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304070-00001>.
- Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3).
- Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L., Fleischer A.B. Jr, Reboussin D.M. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401–407. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70112-x](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70112-x).
- Ni C., Chiu M.W. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:119–132. <https://doi.org/10.2147/CCID.S44843>.
- Mehta N.N., Azfar R.S., Shin D.B., Neimann A.L., Troxel A.B., Gelfand J.M. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000–1006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp567>.
- Jindal S., Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus.* 2018;10(2):e2195. <https://doi.org/10.7759/cureus.2195>.
- Fu Y., Lee C.H., Chi C.C. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1417–1423. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3631>.
- Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Артемьева С.И. Псориаз: персонализированный подход к терапии. Предпочтительный выбор системных агентов с учетом коморбидных патологий. *Медицинский совет.* 2020;(12):28–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
- Potekaev N.N., Zhukova O.V., Artemyeva S.I. Psoriasis: a personalized approach to therapy. The preferred choice of systemic agents considering comorbid pathologies. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(12):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-12-28-34>.
- Bhutani T., Patel T., Koo B., Nguyen T., Hong J., Koo J. A prospective, interventional assessment of psoriasis quality of life using a nonskin-specific validated instrument that allows comparison with other major medical conditions. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):e79–e88. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.009>.
- Gelfand J.M. Commentary: Does biologic treatment of psoriasis lower the risk of cardiovascular events and mortality?: A critical question that we are only just beginning to answer. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):69–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.046>.
- Wu J.J., Sundaram M., Cloutier M., Gauthier-Loiselle M., Guérin A., Singh R., Ganguli A. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus phototherapy: An observational cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(1):60–68. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.050>.
- Mehta N.N., Shin D.B., Joshi A.A., Dey A.K., Armstrong A.W., Duffin K.C. et al. Effect of 2 Psoriasis Treatments on Vascular Inflammation and Novel Inflammatory Cardiovascular Biomarkers: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):e007394. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007394>.
- Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H., Kivelevitch D., Prater E.F., Stoff B. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>.
- Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–1613. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>.
- Chan T.C., Hawkes J.E., Krueger J.G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–119. <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>.
- Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>.
- Fragoulis G.E., Siebert S., McInnes I.B. Therapeutic Targeting of IL-17 and IL-23 Cytokines in Immune-Mediated Diseases. *Annu Rev Med.* 2016;67:337–353. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051914-021944>.
- Piskin G., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006;176(3):1908–1915. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1908>.
- Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L., Pittman D., Wang F., Chamian F. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199(1):125–130. <https://doi.org/10.1084/jem.20030451>.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
- Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
- Machado A., Torres T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. *BioDrugs.* 2018;32(2):119–128. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0265-6>.
- Yang E.J., Smith M.P., Ly K., Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1993–2000. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137588>.
- Blauvelt A., Papp K., Gottlieb A., Jarell K., Reich K., Maari C. et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1348–1358. <https://doi.org/10.1111/bjd.18851>.
- Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.041>.
- Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.11.042>.
- Reich K., Griffiths C.E.M., Gordon K.B., Papp K.A., Song M., Randazzo B. et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):936–945. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.11.040>.
- Reich K., Armstrong A.W., Foley P., Song M., Miller M., Shen Y.K. 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;21(6):881–890. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00555-7>.
- Gordon K.B., Blauvelt A., Foley P., Song M., Wasfi Y., Randazzo B. et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132–139. <https://doi.org/10.1111/bjd.16008>.
- Langley R.G., Tsai T.F., Flavin S., Song M., Randazzo B., Wasfi Y. 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. <https://doi.org/10.1111/bjd.15750>.
33. Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B., Li S. et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831–839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31773-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31773-8).
 34. 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. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.
 35. Ferris L.K., Ott E., Jiang J., Hong H.C., Li S., Han C., Baran W. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(2):152–159. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1587145>.
 36. Balak D.M. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2015;5:9–23. <https://doi.org/10.2147/PTT.S51490>.
 37. Nast A., Spuls P.I., van der Kraaij G., Gisondi P., Paul C., Ormerod A.D. et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1951–1963. <https://doi.org/10.1111/jdv.14454>.
 38. Thaçi D., Pinter A., Sebastian M., Termeer C., Sticherling M., Gerdes S. et al. Guselkumab is superior to fumaric acid esters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are naive to systemic treatment: results from a randomized, active-comparator-controlled phase IIIb trial (POLARIS). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):265–275. <https://doi.org/10.1111/bjd.18696>.
 39. Nemoto O., Hirose K., Shibata S., Li K., Kubo H. Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):689–696. <https://doi.org/10.1111/bjd.16236>.
 40. Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., Prinz J.C., Wasfi Y., Li S. et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(2):136–144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501646>.
 41. Zhu Y., Marini J.C., Song M., Randazzo B., Shen Y.K., Li S., Zhou H. Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1830–1834.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.018>.
 42. Galluzzo M., D'Adamio S., Campione E., Bianchi L., Talamonti M. A safety evaluation of guselkumab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):741–751. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1488963>.
 43. Liu J., Cao S., Kim S., Chung E.Y., Homma Y., Guan X. et al. Interleukin-12: an update on its immunological activities, signaling and regulation of gene expression. *Curr Immunol Rev*. 2005;1(2):119–137. <https://doi.org/10.2174/1573395054065115>.
 44. Kleinschek M.A., Muller U., Brodie S.J., Stenzel W., Kohler G., Blumenschein W.M. et al. IL-23 enhances the inflammatory cell response in *Cryptococcus neoformans* infection and induces a cytokine pattern distinct from IL-12. *J Immunol*. 2006;176(2):1098–1106. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.1098>.
 45. Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K. et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*. 2006;442(7101):461–465. <https://doi.org/10.1038/nature04808>.

Информация об авторах:

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и аллергологии с курсом иммунологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@inbox.ru

Артемяева Софья Иосифовна, младший научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; sofya.chern@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Allergology with the Course of Immunology, Medicine Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@inbox.ru

Sofya I. Artemyeva, Junior Researcher, Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Dermatovenereologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; sofya.chern@gmail.com