

ИНГИБИТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА 17А СЕКУКИНУМАБ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Н.А. Шостак¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, А.С. Дворников², Н.М. Бабадаева¹, Д.В. Сомов¹

¹Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²кафедра дерматовенерологии им. академика Ю.К. Скрипкина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, связанное с псориазом, которое отличается разнообразием в проявлении болезни, течении и реакции на лечение. Лучшее понимание патогенеза привело к разработке целевых терапевтических агентов и инновационных стратегий лечения псориатического артрита. Статья посвящена препарату, нацеленному на путь Т-хелперов 17, в частности интерлейкину 17А. Секукинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое избирательно нацелено на интерлейкин 17А, провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе псориатического артрита. Секукинумаб – первый среди антител против интерлейкина 17, одобрен во многих странах мира для лечения взрослых пациентов с псориатическим артритом. В III фазе исследования FUTURE секукинумаб, вводимый подкожно в дозах 150 и 300 мг, показал высокую эффективность в отношении активности заболевания у пациентов, ранее получавших лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, базисными противоревматическими препаратами и/или ингибиторами фактора некроза опухоли, и сохранение эффекта в течение длительного времени лечения (более 5 лет). Кроме того, в исследованиях FUTURE 1 и 5 секукинумаб подавлял структурное повреждение суставов и был связан с устойчиво низкими показателями рентгенологического прогрессирования через 1–3 года лечения. Лечение секукинумабом улучшило физическую функцию и качество жизни и в целом хорошо переносилось как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Секукинумаб эффективен во всех ключевых доменах псориатического артрита и поэтому представляет собой вариант лечения, который может быть альтернативой ингибиторам фактора некроза опухоли и другим базисным противоревматическим препаратам у взрослых пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: псориатический артрит, лечение псориатического артрита, секукинумаб, ингибитор интерлейкина 17, биологические базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, энтезит, дактилит, спондилит, воспалительный артрит

Для цитирования: Шостак Н.А., Андрияшкина Д.Ю., Дворников А.С. и др. Ингибитор интерлейкина 17А секукинумаб в лечении пациентов с псориатическим артритом. Клиницист 2022;16(2):27–39. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665

Interleukin 17A inhibitor secukinumab in the treatment of patients with psoriatic arthritis

N.A. Shostak¹, D. Yu. Andriyashkina¹, A.S. Dvornikov², N.M. Babadaeva¹, D.V. Somov¹

¹Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²Department of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

Contacts: Daria Yurievna Andriyashkina andryashkina.darya@yandex.ru

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory joint disease associated with psoriasis and characterized by various presentation, course, and response to treatment. A better understanding of the pathogenesis has led to the development of targeted therapeutic agents and innovative treatment strategies for PsA. The article is dedicated to a drug targeting

interleukin-17A. Secukinumab is a fully human monoclonal antibody that selectively targets interleukin (IL) 17A, a pro-inflammatory cytokine involved in the pathogenesis of PsA. Secukinumab is the first antibody against IL 17 approved in many countries for PsA treatment in adult patients. In the Phase III FUTURE trial, secukinumab 150 and 300 mg subcutaneously showed high efficacy on disease activity in patients previously treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and/or tumor necrosis factor (TNF) inhibitors and maintaining the effect for a long time of treatment (more than 5 years). In addition, in studies FUTURE 1 and 5 secukinumab suppressed structural joint damage and was associated with consistently low rates of radiological progression after 1–3 years of treatment. Treatment with secukinumab improved physical function and quality of life and was generally well tolerated in both short and long term. Secukinumab is effective in all key PsA domains and therefore represents a treatment option that may be an alternative to TNF inhibitors and other DMARDs in adult patients with PsA.

Keywords: psoriatic arthritis, treatment of psoriatic arthritis, secukinumab, interleukin-17 inhibitor, biological basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs, entesitis, dactylitis, spondylitis, inflammatory arthritis

For citation: Shostak N.A., Andriyashkina D.Y., Dvornikov A.S. et al. Klinitsist = The clinician 2022;16(2):27–39. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-2-K665

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся наличием артрита, спондилита, дактилита, энтезита и псориаза [1–3]. По данным литературы [1, 4–6], заболевание развивается у 30 % пациентов, страдающих псориазом, характеризуется широким спектром коморбидных состояний и может значительно ухудшать качество жизни. Традиционные варианты фармакологического лечения ПсА включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и синтетические базисные болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат [1, 3, 6]. Разработка биологической терапии значительно расширила горизонты лечения ПсА.

История биологической терапии ПсА

До начала использования биологических препаратов, таких как ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО), в терапии ПсА способность контролировать активность болезни была ограничена, и у ряда пациентов, получающих традиционные синтетические БПВП (метотрексат и сульфасалазин), отмечался недостаточный эффект лечения. В 1990-х годах расширилось понимание молекулярного и клеточного патогенеза аутоиммунного воспалительного процесса при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, ПсА, анкилозирующий спондилит, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз и многих других. Также появилась возможность идентифицировать и синтезировать белок, направленный на подавление определенных цитокинов и клеток, что позволило начать эру «биологической» терапии аутоиммунных заболеваний. Первыми «болезнями-мишенями» были известные аутоиммунные заболевания в ревматологии, дерматологии, гастроэнтерологии и неврологии, в частности ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и рассеянный склероз.

Внедрение иФНО в терапевтические схемы лечения ПсА существенно повлияло на качество жизни пациентов, так как их применение позволяет контролировать большинство клинических проявлений заболевания и способно препятствовать прогрессирующему структурному повреждению суставов. Тем не менее не у всех пациентов отмечается ответ на лечение, а у многих больных ускользает эффект терапии со временем, что связано отчасти с иммуногенностью (развитием антител, блокирующих полный терапевтический эффект), а также с плохой переносимостью и/или нежелательными явлениями.

Достижение терапевтического эффекта возможно путем перехода на новые лекарственные препараты с альтернативными механизмами действия, нацеленными на другие ключевые цитокины и иммунологические пути, в частности устекинумаб, ингибирующий интерлейкины (ИЛ) 12 и 23, а также секукинаб и иксекизумаб, ингибирующие ИЛ-17, которые продемонстрировали значительную эффективность при псориазе и ПсА.

Основываясь на понимании ключевой роли Т-лимфоцитов в патогенезе заболевания, первыми биологическими агентами, подлежащими изучению, были агенты костимулирующей блокады, которые подавляют «второй» сигнал активации лимфоцитов, а препараты, которые были протестированы, — алефасепт и эфализумаб. Они оказались довольно эффективными и были одобрены для лечения псориаза. Однако такие проблемы, как потенциал снижения CD4-положительных Т-клеток с алефасептом и неожиданные эпизоды тяжелых инфекций на фоне приема эфализумаба, снизили их эффективность, особенно по сравнению с новой на то время группой препаратов — иФНО.

Известно, что пионерами среди биологических агентов для лечения ПсА стали иФНО, поскольку считается, что именно ФНО является ключевым медиатором воспаления при ПсА [7]. Начиная с конца 1990-х годов применение иФНО позволило добиться состояния низкой активности или ремиссии заболевания

у многих пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритами, включая ПсА. Первое экспериментальное исследование ингибирования ФНО у больных ПсА было проведено с этанерцептом и инфликсимабом, а вскоре и другие иФНО (адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол) показали сравнимую эффективность и безопасность и в настоящее время включены в рекомендации по лечению ПсА [8–15].

Однако даже при успехе анти-ФНО-терапии в целом не все пациенты достигают или поддерживают удовлетворительное состояние по целому ряду причин. Некоторые пациенты могут иметь противопоказания к применению иФНО, такие как застойная сердечная недостаточность, лимфома или профессиональные особенности (работа в районе, эндемичном по туберкулезу или инвазивным грибковым инфекциям). Кроме того, у значительного числа пациентов терапия иФНО неэффективна. В клинических исследованиях терапии иФНО при ПсА 40 % пациентов не достигают ответа ACR20, 60 % – не получают ответа ACR50 и не менее 80 % – не достигают ответа ACR70 к 24 нед лечения [16]. Причины первичного отсутствия ответа включают истинное отсутствие клинического эффекта, серьезные побочные действия, а также наличие необратимых структурных изменений суставов или сопутствующей фибромиалгии, при которых иммуномодулирующая терапия неэффективна. Иногда первично не ответивший на лечение пациент получает эффект при переключении на другой препарат внутри группы, но данные реестров показывают, что достижение хорошего ответа при таком варианте маловероятно. В тех же случаях, когда ответ на первый иФНО удовлетворительный, его долгосрочность может быть разной и не всегда сохраняется в течение нескольких лет. Выводы, сделанные на основании анализа данных клинических регистров, показывают, что средняя «выживаемость» эффекта терапии иФНО находится в диапазоне 2–4 года для первой попытки и более короткая для последующего иФНО [17–19]. Таким образом, многие пациенты с ПсА либо не достигают изначально ответа, либо постепенно теряют ответ на иФНО, что определяет потребность в применении лекарственных препаратов с разными механизмами действия.

Последующие исследования указывают на значительную роль в патогенезе заболевания кроме ФНО и других провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-12, -17, -23 [7, 20, 21]. Показано, что ИЛ-17А, входящий в семейство ИЛ-17, активируется в коже, пораженной псориазом, и в синовиальной оболочке суставов пациентов с ПсА, что дает основание для разработки целевой анти-ИЛ-17 терапии [21].

Т-хелперы 17-го типа как цель таргетной терапии ПсА

Исследования, проведенные за последние несколько лет, показали, что ИЛ 23, 17 и 22 – ключевые цито-

кины, участвующие в пути активации и эффекторной активности лимфоцитов Th17 [22], которые активно вовлечены в поражение кожи при псориазе, а также имеются в крови и синовиальной оболочке пациентов с ПсА. Их роль в патофизиологии включает гиперпролиферацию кератиноцитов, стимулирование синовиита и активацию множества эффекторных клеток, участвующих в разрушении хряща и костной ткани. Исследования лекарственных препаратов, которые ингибируют ИЛ 12/23, 23 и 17, демонстрируют их хорошую эффективность при различных клинических проявлениях псориаза и ПсА.

Т-хелперы 17-го типа продуцируют множество цитокинов, включая ИЛ-17А, -17В, -17С, -17D, -17Е и -17F (из которых наиболее мощным для хронического воспаления является ИЛ-17А), а также ИЛ-22, -26 и хемокин CCL20 [23]. Реакция, вызванная ИЛ-17, приводит к воспалению в коже, энтезах и синовиальной оболочке [24].

Показано, что область воспаленного энтеза содержит уникальную популяцию резидентных Т-клеток, которые при активации с помощью ИЛ-23 вызывают воспалительный ответ посредством высвобождения медиаторов воспаления, включая ИЛ-17 и 22 [25]. Этот процесс вызывается в первую очередь ИЛ-17, и предполагается, что он приводит к синовииту в прилежащем суставе при ПсА (вовлечению «синовииоэнтезийного комплекса») [26]. Совместное влияние ИЛ-17 и ФНО вызывает разрушение хряща и костной ткани и формирует эрозии суставов [23]. Напротив, предполагается, что ИЛ-22 приводит к остеопролиферации, потенциально способствуя характерной пролиферации костей и анкилозу при ПсА [25]. Результатом этих двух одновременно, но разнонаправленно происходящих процессов являются рентгенографические признаки ПсА. Поскольку они могут быть результатом активности воспалительных цитокинов, секретируемых клетками Th17, лечение, нацеленное на этот клеточный путь, может быть эффективным для нескольких аспектов патологических процессов при ПсА [27].

К препаратам, которые блокируют ИЛ-17 и используются в лечении ПсА, в настоящее время относят секукинумаб и иксекизумаб. Данный обзор посвящен секукинумабу.

Секукинумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело высокой аффинности, направленное против ИЛ-17А. Он одобрен во многих странах для лечения взрослых пациентов с активным ПсА [28, 29]. Обзор свойств секукинумаба представлен в табл. 1. Эффективность секукинумаба для лечения ПсА была оценена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях фазы III: FUTURE 1–5 [30–34], MAXIMIZE [35] и ULTIMATE [36]. Кроме того, проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое многоцентровое исследование фазы IIb

Таблица 1. Основные свойства секукинумаба

Table 1. Overview of key pharmacological properties of secukinumab

Свойства Features	Характеристика Characteristic
Фарма- кодина- мические свойства Pharmaco- dynamic properties	Рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/κ с высокой аффинностью; избирательно связывается и нейтрализует ИЛ-17А и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-17; подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей Recombinant, high affinity, fully human IgG1/κ monoclonal antibody; selectively binds to and neutralizes IL-17A and inhibits its interaction with the IL-17 receptor; inhibits the release of proinflammatory cytokines, chemokines and mediators of tissue damage
	Начальное ↑ сывороточных уровней общего ИЛ-17А (свободный + секукинумаб-связанный ИЛ-17А), затем медленное ↓ из-за снижения клиренса секукинумаб-связанного цитокина Initial ↑ in serum levels of total IL-17A (free + secukinumab-bound IL-17A), then slow ↓ due to reduced clearance of secukinumab-bound cytokine
	Клинически значимые уровни секукинумаба достигают кожи, что приводит к локальному ↓ воспалительных маркеров и ↓ эритемы, уплотнения и шелушения Clinically relevant levels of secukinumab reach the skin, leading to ↓ local inflammatory markers and ↓ erythema, induration and desquamation
	↓ псориазных эпидермальных изменений (например, утолщения эпидермиса, паракератоз, акантоз) с параллельным ↓ количества нейтрофилов в эпидермисе в бляшках; ↓ патологической инфильтрации псориазных поражений Т-клетками, макрофагами и субпопуляциями воспалительных дендритных клеток ↓ psoriatic epidermal abnormalities (i. e. epidermal thickening, parakeratosis, acanthosis) with parallel ↓ in epidermal neutrophil counts in plaques; ↓ pathological infiltration of psoriasis lesions by T cells, macrophages and inflammatory dendritic cell subsets
	↓ синовиального воспаления и отсутствие прогрессирования катаболических и анаболических изменений костей в суставах пациентов с ПсА ↓ synovial inflammation and no progression of catabolic and anabolic bone changes in joints of pts with PsA
	↓ уровня С-реактивного белка (воспалительного биомаркера) у пациентов с бляшечным псориазом, ПсА, анкилозирующим спондилитом ↓ levels of C-reactive protein (inflammatory biomarker) in pts with PP, PsA and AS
	↓ уровня β-дефенсина 2 в сыворотке крови (предполагаемый суррогатный маркер активности заболевания) у пациентов с ПсА ↓ serum levels of β-defensing 2 (proposed surrogate marker of disease activity) in pts with PsA
	Пациентам, получающим секукинумаб, нельзя вводить живые вакцины; во время лечения секукинумабом можно вводить неживые вакцины; секукинумаб не повлиял на иммунный ответ на менингококковую конъюгированную полисахаридную вакцину и инактивированную вакцину против гриппа Pts receiving secukinumab should not be administered live vaccines; non-live vaccines may be given during secukinumab treatment; secukinumab did not impair immune response to a meningococcal polysaccharide conjugate vaccine and an inactivated influenza vaccine
Фарма- кине- тические свойства Pharmaco- kinetic properties	Фармакокинетика секукинумаба у пациентов с ПсА аналогична таковой у пациентов с бляшечным псориазом или другими аутоиммунными заболеваниями Pharmacokinetics of secukinumab in pts with PsA are similar to those in pts with plaque psoriasis or other autoimmune diseases
	Введение через ручку Sensoready® привело к средним минимальным концентрациям на 4-й и 12-й неделях, которые были на 23–30 % выше, чем после введения восстановленного лиофилизированного порошка, и на 23–26 % выше, чем после введения через предварительно заполненный шприц Administration via Sensoready® pen resulted in mean trough concentrations at weeks 4 and 12 that were 23–30 % higher than after administration of reconstituted lyophilized powder and 23–26 % higher than after administration via prefilled syringe
	Низкий общий объем распространения; расчетный объем распространения 3,66 и 2,45 л для центрального и периферического отделов Low total volume of distribution; estimated volume of distribution 3.66 and 2.45 L for the central and peripheral compartments
	Большая часть выведения происходит за счет внутриклеточного катаболизма (после эндоцитоза); системный клиренс ≈ 0,19 л/сут; средний конечный период полувыведения 25 дней Majority of elimination occurs through intracellular catabolism (following endocytosis); systemic clearance ≈ 0.19 L/day; average terminal elimination half-life 25 days
Лекар- ственные взаимо- действия Drug interactions	Специфических исследований лекарственного взаимодействия не проводилось No specific drug interaction studies have been performed

Свойства Features	Характеристика Characteristic
Лекар- ственные взаимо- действия Drug interactions	Отсутствует взаимодействие при одновременном применении секукинаума с метотрексатом и пероральными глюкокортикоидами No interaction when secukinumab is co-administered with methotrexate ± oral glucocorticoids
	Образование некоторых ферментов CYP450 может быть изменено увеличением уровня определенных цитокинов во время хронического воспаления; секукинаум потенциально может повлиять на CYP450, поэтому необходимо проводить мониторинг и корректировать дозировки при начале или прекращении приема секукинаума у пациентов, получающих сопутствующие субстраты CYP450 (особенно с узким терапевтическим индексом) Formation of some CYP450 enzymes can be altered by ↑ levels of certain cytokines during chronic inflammation; secukinumab could potentially affect CYP450 levels; consider monitoring and dosage adjustment when initiating or discontinuing secukinumab in pts receiving concomitant CYP450 substrates (particularly those with a narrow therapeutic index)
Особые отметки Special populations	↑ клиренса секукинаума и объема распространения с ↑ собственного веса ↑ secukinumab clearance and volume of distribution with ↑ bodyweight
	Печеночная недостаточность или нарушение функции почек не влияют на элиминацию или клиренс секукинаума Hepatic impairment or abnormal kidney function is not expected to influence secukinumab elimination or clearance
	У пациентов в возрасте ≥65 лет корректировка дозировки не требуется No dosage adjustment required in pts aged ≥65 years
	Отсутствуют клинически значимые различия в фармакокинетике секукинаума в зависимости от возраста, пола или расы (после поправки на массу тела) No clinically relevant differences in secukinumab pharmacokinetics based on age, gender or race (after adjusting for bodyweight)

EXCEED, где эффективность секукинаума сравнивали с адалимумабом [37]. Сводные данные представлены в табл. 2.

Результаты исследования FUTURE

В исследование FUTURE были включены пациенты в возрасте ≥18 лет с диагнозом ПсА согласно критериям Caspar, 2006. Активность ПсА, определенная как ≥3 болезненных и ≥3 опухших суставов, была у всех пациентов, несмотря на предшествующее лечение НПВП, БПВП и/или иФНО. В данном исследовании могли участвовать пациенты, которые ранее получали иФНО, при условии неадекватного ответа или развития нежелательных реакций/непереносимости на фоне проводимой терапии. Прием глюкокортикоидов и метотрексата допускался в стабильных дозах. Во всех исследованиях средний возраст пациентов составлял 47–50 лет, 65–76 % пациентов ранее не получали иФНО и 47–61 % — одновременно получали метотрексат. Пациенты в каждом исследовании были рандомизированы в одну из двух групп — секукинаума или плацебо, рандомизация была стратифицирована предыдущим использованием иФНО. В FUTURE 1 пациенты группы секукинаума получили внутривенные нагрузочные дозы препарата 10 мг/кг на 0, 2 и 4-й неделях с последующим подкожным введением секукинаума 75 или 150 мг каждые 4 нед [30]. В FUTURE 2 пациенты группы секукинаума получали препарат

в дозе 75, 150 или 300 мг подкожно на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед [31]. В FUTURE 3 в группе секукинаума пациентам вводили 150 или 300 мг подкожно на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед [32]. В FUTURE 4 секукинаум вводился подкожно либо с нагрузкой, т.е. 150 мг на 0, 1, 2 и 3-й неделях, затем каждые 4 нед, либо без режима нагрузки, т.е. 150 мг каждые 4 нед [33]. В FUTURE 5 секукинаум вводился подкожно через предварительно заполненный шприц через нагрузочный режим (например, 150 или 300 мг на 0, 1, 2 и 3-й неделях, затем каждые 4 нед) или без режима нагрузки (150 мг каждые 4 нед) [34].

Ответчиками на полученное лечение считали пациентов, у которых к 16-й неделе произошло улучшение на ≥20 % по сравнению с исходным уровнем (ACR 20) по числу болезненных и припухших суставов. После 16-й недели пациентам, находившимся в группе плацебо, был назначен секукинаум в дозе 75 или 150 мг каждые 4 или 24 нед (респонденты).

Прием секукинаума улучшил признаки и симптомы ПсА, а частота ответа ACR20 на 16-й [33, 34] или 24-й неделе [30–32] была статистически значимо выше в группах, получавших препарат, независимо от дозы (т.е. и 150 и 300 мг) по сравнению с плацебо. Отдельно проанализированы пациенты с предшествующим лечением иФНО. Показана сопоставимая эффективность секукинаума во всех группах, независимо

Таблица 2. Клинические исследования секукинумаба при псориатическом артрите

Table 2. Clinical trials of secukinumab in psoriatic arthritis

Название исследования Study name	Число пациентов, n Number of patients, n	Способ введения, доза секукинумаба и распределение по группам Route of administration, dose of secukinumab and grouping	Первичная конечная точка Primary endpoint	Результат Result
FUTURE 1 [30]	606	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 75 мг; II — секукинумаб 150 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 75 mg; group II secukinumab 150 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения критериев ответа Американского колледжа ревматологов (ACR) на 24-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in American College of Rheumatology (ACR) response criteria at week 24	ACR20 к 24-й неделе достигнут в I и II группах у 50,0 и 50,5 % пациентов соответственно; в III — у 17,3 % ACR20 by week 24 was achieved in groups I and II in 50.0 % and 50.5 % of patients, respectively; in the placebo group — 17.3 % of patients
FUTURE 2 [31]	397	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 75 мг; II — секукинумаб 150 мг; III — секукинумаб 300 мг; IV — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 75 mg; group II secukinumab 150 mg; group III secukinumab 300 mg; group IV — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 24-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 24	ACR20 к 24-й неделе достигнут в I группе у 54 % пациентов; во II — у 51 %; в III — у 29 %; в IV — у 15 % ACR20 by week 24 was achieved in group I in 54 %; in group II, 51 %; in group III in 29 % of patients; in group IV in 15 % of patients
FUTURE 3 [32]	414	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 150 мг; II — секукинумаб 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 24-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 24	ACR20 достигнут в I группе у 48,2 % пациентов; во II — у 42 %; в III — у 16,1 % ACR20 was achieved in group I in 48.2 %; in group II, 42 %; in the placebo group, 16.1 %
FUTURE 4 [33]	341	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 150 мг; II — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 16-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 16	ACR20 достигнут в I группе у 41,2 % пациентов; во II — у 18,4 % ACR20 was achieved in group I in 41.2 %; in the placebo group, 18.4 %
FUTURE 5 [34]	996	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 150 мг; II — секукинумаб 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения ACR на 16-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in ACR at week 16	ACR20 достигнут в I группе у 55,5 % пациентов; во II — у 62,6 %; в III — у 27,4 % ACR20 achieved in group I 55.5 %; II group 62.6 %; in the placebo group 27.4 %
MAXIMIZE [35]	498	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 150 мг; II — секукинумаб 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения критериев ответа Международного общества по оценке спондилоартрита (ASAS20) на 12-й неделе Proportion of patients achieving ≥ 20 % improvement in International Spondyloarthritis Evaluation Society (ASAS20) response criteria at week 12	ASAS20 достигнут в I группе у 66 % пациентов; во II — у 63 %; в III — у 31 % ASAS20 was achieved in group I by 66 %; in group II 63 %; in the placebo group 31 %
ULTIMATE [36]	166	Подкожно каждые 4 нед: I группа — секукинумаб 150 мг; II — секукинумаб 300 мг; III — плацебо Subcutaneously every 4 weeks: group I secukinumab 150 mg; group II secukinumab 300 mg; group III — placebo	Разница в оценке синовиита OMERACT-EULAR на 12-й неделе OMERACT-EULAR synovitis score difference at 12 weeks	Среднее изменение по методу наименьших квадратов GLOESS на 12-й неделе в I группе — 9,0; во II — 5,8 The average change according to the GLOESS least squares method at week 12 in group I was 9.0; in group II — 5.8

Окончание табл. 2

End of table 2

Название исследования Study name	Число пациентов, n Number of patients, n	Способ введения, доза секукинумаба и распределение по группам Route of administration, dose of secukinumab and grouping	Первичная конечная точка Primary endpoint	Результат Result
EXCEED [37]	853	Подкожно: I группа — секукинумаб 300 мг каждые 4 нед; II — адалимумаб 40 мг каждые 2 нед Subcutaneously: group I secukinumab 300 mg every 4 weeks; group II adalimumab 40 mg every 2 weeks	Частота ответа ACR20 на 52-й неделе ACR20 response rate at 52 weeks	ACR20 на 52-й неделе составила 67 % для I группы; 62 % для II ACR20 at week 52 was 67 % for group I; 62 % for group II

от факта предшествующего лечения иФНО. В предварительно определенном (FUTURE 3) или апостериорном (FUTURE 1 и 2) анализах частота ответа ACR20 на 24-й неделе была значительно выше при приеме секукинумаба, чем при приеме плацебо, независимо от сопутствующего приема метотрексата.

Отмечался положительный эффект секукинумаба и в отношении вторичных конечных точек на 16-й [33, 34] или 24-й неделе [30–32]. Доля пациентов, достигших ≥ 50 % улучшения критериев ответа ACR (ACR50), ≥ 75 и ≥ 90 % показателей индекса площади и тяжести псориаза (PASI) (PASI75 и PASI90), была значительно выше в группе секукинумаба, чем в группе плацебо. По сравнению с исходными данными улучшение индекса активности заболевания (DAS28-CPB) в группе секукинумаба было значимо больше, чем в группе плацебо. Кроме того, отмечена эффективность секукинумаба в отношении разрешения дактилитов и энтезитов по сравнению с плацебо. Показана возможность длительного приема с сохранением эффективности лечения на 52-й и 104-й неделях [30–32, 36–41]. В более долгосрочной перспективе секукинумаб способствовал улучшению показателей ответа по ACR20 (70–74 %) и других ключевых конечных точек эффективности на срок до 5 лет в FUTURE 1 и 2.

Влияние секукинумаба на рентгенологические проявления ПсА

Применение секукинумаба у больных ПсА показало низкую частоту рентгенологического структурного прогрессирования [30, 34]. В FUTURE 1 и 5 изменение общего балла Sharp (vdH-mTSS; более высокие баллы указывают на большее повреждение) по сравнению с исходным уровнем на 24-й неделе было значительно ниже ($p < 0,05$) среди пациентов, получавших секукинумаб, чем у группы плацебо. Уменьшение признаков рентгенологического прогрессирования, достигнутое с помощью секукинумаба на 24-й неделе, сохранялось до 156-й недели лечения [42]. Более того,

переход на секукинумаб замедлял рентгенологическое прогрессирование у пациентов, изначально рандомизированных в группу плацебо и перешедших на лечение с 16-й недели. При лечении секукинумабом наблюдалось замедление рентгенологического прогрессирования независимо от предшествующего лечения иФНО и от того, получали ли пациенты одновременно метотрексат [38].

Влияние секукинумаба на функциональные возможности и качество жизни пациентов

Как показали исследования FUTURE 1, 2, 3 и 5, секукинумаб улучшал физическую активность у пациентов с ПсА, которая оценивалась с помощью индекса нетрудоспособности Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) на 16-й [33, 34] или 24-й неделе [30–32] в дозах 150 и 300 мг по сравнению с плацебо, при этом эффект удерживался в течение 5 лет [40–48]. Секукинумаб продемонстрировал улучшение качества жизни и уменьшение усталости согласно анализу показателей опросника качества жизни (SF-36) и оценке FACIT. На 16-й и 24-й неделях в группе секукинумаба отмечалось значительно большее улучшение в опросниках SF-36 и FACIT по сравнению с исходным, чем в группе плацебо. На 24-й неделе в FUTURE 1 и 2 прием секукинумаба также был связан с улучшением по сравнению с исходным уровнем показателя боли по визуальной аналоговой шкале, общего состояния здоровья, качества жизни при ПсА, производительности труда, индекса качества жизни из-за кожных проявлений и состояния здоровья по опроснику EuroQoL, в том числе с продолжающимся или дополнительным улучшением этих показателей на 52-й неделе.

Простота самостоятельного использования препарата также была высоко оценена пациентами в исследовании FUTURE 3, где более 99 % пациентов отметили успешное самостоятельное введение секукинумаба с помощью автоинъектора на 1-й неделе лечения.

Влияние секукинумаба на активность заболевания

Достижение минимальной активности заболевания было оценено в исследовании FUTURE 2, 4, 5. Значительно ($p < 0,05$) большее количество пациентов, получавших секукинумаб, достигло этой точки по сравнению с плацебо на 16-й неделе, при этом показатели ответа сохранялись в течение 52 нед в FUTURE 4 [33] и через 5 лет в FUTURE 2 [31]. В исследовании FUTURE 2 через 2 года 40–49 % пациентов в группе секукинумаба соответствовали даже более строгим критериям очень низкой активности заболевания, чем минимальной активности заболевания [49].

Апостериорный анализ оценивал способность секукинумаба достигать ремиссии или низкой активности заболевания с использованием показателей индекса активности псориатического артрита (DAPSA) и оценки активности псориатического артрита (PASDAS). В FUTURE 2 и 5 большее количество пациентов, получающих секукинумаб, достигли ремиссии (DAPSA ≤ 4 , PASDAS $\leq 1,9$) или низкой активности заболевания (DAPSA от >4 до ≤ 14 , PASDAS от $>1,9$ до $<3,2$) на 16-й неделе, с сохранением ответа в течение 2 лет по сравнению с плацебо [34, 50, 51].

Исследование MAXIMIZE

В исследование MAXIMIZE были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ПсА и спондилитом с оценкой боли в спине по визуальной аналоговой шкале $\geq 40/100$ и индексом BASDAI ≥ 4 , несмотря на использование как минимум двух НПВП. Пациенты были рандомизированы для получения подкожно секукинумаба 150 мг ($n = 165$), 300 мг ($n = 167$) или плацебо ($n = 166$) еженедельно в течение первого месяца, а затем каждые 4 нед. На 12-й неделе пациенты в группе плацебо были повторно рандомизированы для получения секукинумаба в дозе 150 или 300 мг. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших ≥ 20 % улучшения критериев ответа Международного общества по оценке спондилоартрита (ASAS20) на 12-й неделе [35].

Исследование показало, что секукинумаб улучшил аксиальные проявления у пациентов с ПсА. Ответ по ASAS20 на 12-й неделе был достигнут у 66 и 63 % реципиентов, получающих секукинумаб в дозах 150 и 300 мг соответственно, по сравнению с 31 % реципиентов группы плацебо. Отношение шансов для секукинумаба 150 и 300 мг по сравнению с плацебо составляло 4,4 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,7–7,0) и 3,8 (95 % ДИ 2,4–6,1; оба $p < 0,0001$) соответственно. Частота ответа по ASAS20 на 52-й неделе составила 80 и 81 % соответственно в группе секукинумаба 150 и 300 мг; 80 и 75 % соответственно – у пациентов, которые перешли с плацебо на секукинумаб 150 и 300 мг на 12-й неделе. Секукинумаб также уменьшал воспаление в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах по данным MPT [35].

Исследование ULTIMATE

В исследование ULTIMATE были включены пациенты с ПсА, у которых при ультразвуковом исследовании выявлен синовит и по крайней мере 1 клинически диагностированный энтезит [36]. Все пациенты имели ПсА с клиническими признаками активности, ранее не получали биологическую терапию и имели неадекватный ответ на синтетические БПВП. Они были рандомизированы для получения секукинумаба подкожно в дозе 150 или 300 мг или плацебо еженедельно в течение 4 нед, а затем каждые 4 нед. Первичной конечной точкой была разница между секукинумабом и плацебо по сравнению с исходным уровнем и 12-й неделей согласно глобальной оценке синовита OMERACT-EULAR (GLOESS) [36].

Исследование показало значительное уменьшение синовита у пациентов с ПсА, которые получали секукинумаб. Среднее изменение по методу наименьших квадратов GLOESS на 12-й неделе было статистически значимо больше для секукинумаба, чем для группы плацебо ($-9,0$ против $-5,8$, $p = 0,004$); улучшение наблюдалось уже на 1-й неделе. Секукинумаб также был связан со статистически значимо ($p < 0,0001$) более высокой частотой ответа ACR20 (68 против 34 %) и ACR50 (46 против 9 %) по сравнению с плацебо. Наименьшее квадратичное отклонение от исходного уровня канадского индекса энтезита Spondyloarthritis Research Consortium составило $-2,35$ для группы секукинумаба по сравнению с $-1,65$ для группы плацебо ($p = 0,02$) [52].

Исследование EXCEED

В исследовании EXCEED проводилось непосредственное сравнение эффективности секукинумаба и адалимумаба. Участвовали пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ПсА с клиническими признаками активности, определяемыми как ≥ 3 болезненных и ≥ 3 припухших суставов [37]. У данных больных также был активный бляшечный псориаз с ≥ 1 бляшкой диаметром ≥ 2 см или изменениями ногтей, соответствующими псориазу, или документально подтвержденный бляшечный псориаз в анамнезе. Все пациенты ранее не принимали иФНО, имели неадекватный ответ или непереносимость синтетических БПВП (включая метотрексат) и недостаточный ответ на НПВП в течение ≥ 4 нед до рандомизации. Пациентам разрешалось применение стабильных доз НПВП и глюкокортикоидов. После периода «вымывания» в течение 4 нед для всех синтетических БПВП или 8 нед для лефлуномида пациенты были рандомизированы для получения подкожно секукинумаба 300 мг через предварительно заполненный шприц на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях, затем каждые 4 нед до 48-й недели ($n = 426$) или подкожно 40 мг адалимумаба каждые 2 нед до 50-й недели ($n = 427$) [37].

При сравнении эффективности в отношении артрита у пациентов с ПсА секукинумаб по отношению

к адалимумабу превосходства не показал. Частота ответа ACR20 на 52-й неделе (первичная конечная точка) составила 67 % для секукинумаба и 62 % для адалимумаба. Поскольку превосходство секукинумаба по сравнению с адалимумабом в отношении первичной конечной точки не было достигнуто, статистическая значимость не могла быть официально протестирована для ключевых вторичных конечных точек: PASI90, ACR50, изменение HAQ-DI по сравнению с исходным уровнем и разрешение энтезита. Следует отметить, что частота ответа PASI90 была численно выше для секукинумаба, чем для адалимумаба [37].

Секукинумаб в реальной клинической практике

Учитывая, что при подготовке клинических исследований и определения когорты пациентов, которые могут принимать в них участие, существует довольно жесткий отбор, что часто отличается от реальных больных в повседневной практике врача-ревматолога, особенно интересными представляются данные практического применения препарата.

Практический опыт подтвердил эффективность секукинумаба для лечения ПсА. В нескольких исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики ($n \geq 100$) в странах Европы и США, секукинумаб улучшил активность заболевания, частоту ремиссии, боль и качество жизни у пациентов с ПсА [53–60]. При применении секукинумаба подавляющее большинство пациентов (>96 %) [59] и врачей (88 %) [61] были удовлетворены результатом лечения и 56–86 % пациентов сохранили высокую приверженность и продолжительность лечения [55, 62–64].

Переносимость секукинумаба

Секукинумаб при подкожном введении в дозе 150 или 300 мг обычно хорошо переносился в ходе клинических испытаний, в том числе в долгосрочной перспективе, у пациентов с ПсА, бляшечным псориазом, анкилозирующим спондилитом и другими аутоиммунными состояниями. Профиль переносимости был удовлетворительным. Наиболее частыми побочными эффектами секукинумаба в клинических испытаниях и постмаркетинговых отчетах были инфекции верхних дыхательных путей, чаще всего назофарингит и ринит [29].

В течение 16- или 24-недельных плацебо-контролируемых периодов FUTURE 1–3 и 5 нежелательные реакции возникали у 55–65 % больных, получающих секукинумаб, и у 56–62 % – плацебо, при этом серьезные побочные эффекты наблюдались у 1–5 и 2–7 % пациентов соответственно. Преждевременно исключены из исследования в результате развившихся нежелательных реакций 0–4 % пациентов, получавших секукинумаб, и 2–4 % – плацебо.

В непосредственном испытании EXCEED профили безопасности секукинумаба и адалимумаба соот-

ветствовали предыдущим отчетам. В течение 52-недельного периода лечения нежелательные реакции были зарегистрированы у 77 % реципиентов секукинумаба и 79 % реципиентов адалимумаба. Наиболее частыми (≥ 10 %) нежелательными реакциями были назофарингит (19 % как для секукинумаба, так и для адалимумаба) и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (10 против 11 %). Реакции в месте инъекции наблюдались у 4 % больных, получающих секукинумаб, и у 11 % – принимающих адалимумаб. Прекратили лечение из-за нежелательных реакций 4 % пациентов, принимавших секукинумаб, и 7 % – адалимумаб [37].

Нежелательные явления, представляющие особый интерес

Лечение секукинумабом может повышать риск инфекций, при этом частота некоторых из них оказывается дозозависимой. В плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с ПсА, бляшечным псориазом и анкилозирующим спондилитом наблюдалась более высокая частота распространенных инфекций, таких как ОРВИ, ринофарингит и грибковая инфекция (*Candida*) кожи и слизистых при применении секукинумаба по сравнению с плацебо [28]. Однако эти инфекции были от легкой до средней степени тяжести и не требовали отмены секукинумаба. Следует соблюдать осторожность при рассмотрении вопроса о применении секукинумаба у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями в анамнезе. Пациенты, у которых развивается серьезная инфекция во время приема секукинумаба, должны находиться под тщательным наблюдением, и прием секукинумаба следует прекратить до исчезновения инфекции [28].

В программе клинических исследований секукинумаба не было зарегистрировано случаев активного туберкулеза или реактивации латентной туберкулезной инфекции [65]. Однако до начала лечения секукинумабом пациенты должны быть обследованы на наличие туберкулезной инфекции, а во время лечения необходим контроль на предмет наличия признаков и симптомов активного туберкулеза во время и после лечения. Секукинумаб не следует назначать пациентам с активным туберкулезом, и необходимо рассмотреть возможность противотуберкулезной терапии до начала лечения секукинумабом у пациентов с латентным туберкулезом [28].

Сообщалось о новых случаях возникновения или обострения воспалительных заболеваний кишечника, включая некоторые серьезные случаи, у пациентов, получающих секукинумаб [28].

У больных, получавших секукинумаб, возникали реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и крапивницу [28].

В объединенном анализе FUTURE 1–5 нежелательные реакции, представляющие особый интерес, а именно злокачественные новообразования, серьезные

неблагоприятные сердечно-сосудистые события и увелит, были низкими и стабильными в течение всего периода лечения [66]. Аналогичные результаты были получены при постмаркетинговом наблюдении.

Как и все терапевтические белки, секукинумаб обладает потенциалом иммуногенности [28]. За 52 нед лечения в FUTURE 1–3 у 5 (0,4 %) реципиентов в группе секукинумаба развились нейтрализующие антитела [67].

Секукинумаб: способ применения и дозы

Секукинумаб для подкожного введения одобрен в США и ЕС для лечения взрослых пациентов с ПсА с клиническими признаками активности заболевания (когда ответ на предыдущую терапию БПВП был неадекватным), и его можно вводить в сочетании с метотрексатом или без. Секукинумаб доступен в виде лиофилизированного порошка (150 мг) во флаконе для восстановления или в виде раствора 150 мг/мл для инъекций в предварительно заполненном шприце или ручке. Препарат в виде лиофилизированного порошка должен вводиться только медицинскими работниками, в то время как секукинумаб в предварительно заполненном шприце или ручке может вводиться самостоятельно пациентом после надлежащего обучения технике подкожных инъекций. Каждую инъекцию следует вводить в другое место (например, плечо, бедро или живот), при этом избегая участков кожи, пораженных псориазом, если возможно [28].

Рекомендуемая доза секукинумаба для пациентов с ПсА и сопутствующим бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени (или неадекватным ответом на иФНО) составляет 300 мг на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях (нагрузочная доза), а затем ежемесячно. Для других пациентов с ПсА рекомендуемая доза секукинумаба составляет 150 мг на 0, 1, 2, 3 и 4-й неделях (нагрузочная доза) с последующим ежемесячным приемом. Доза секукинумаба может быть увеличена до 300 мг в зависимости от клинического ответа. Пациент должен быть информирован обо всех вопросах, связанных с препаратом: противопоказаниях и мерах предосторожности, лекарственных взаимодействиях и использовании в особых группах населения [28].

рожности, лекарственных взаимодействиях и использовании в особых группах населения [28].

Место секукинумаба в лечении псориатического артрита

Основная цель лечения ПсА – контроль симптомов, предотвращение структурных повреждений, оптимизация физической активности и улучшение качества жизни и здоровья пациента. Выбор лечения зависит от клинической картины заболевания. Следует учитывать каждый симптом поражения опорно-двигательного аппарата, а также скелетно-мышечные проявления и сопутствующие заболевания [68]. Руководства по лечению Группы по исследованию и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) [69] и EULAR рекомендуют синтетические БПВП (предпочтительно метотрексат) в качестве терапии первой линии для периферического артрита, за которой следует биологическая терапия (т. е. иФНО, ингибиторы ИЛ 12/23 или 17), если цели лечения не достигнуты. У пациентов с преимущественно осевым поражением в руководствах EULAR рекомендуется использовать ингибитор ИЛ-17 вместо иФНО, когда имеется соответствующее поражение кожи [68]. Американская коллегия ревматологов (ACR) и Национальный фонд псориаза (NPF) условно рекомендуют иФНО вместо синтетических БПВП или апремиласта для нелеченого ПсА, а также ингибиторы ИЛ 12/23 и 17 у пациентов с неэффективностью или наличием противопоказаний к иФНО [70].

Заключение

Секукинумаб эффективен при различных клинических проявлениях ПсА и, как правило, хорошо переносится, при этом, как доказали клинические исследования, эффективность и переносимость сохраняются в течение длительного времени. Таким образом, секукинумаб представляет собой лечебную альтернативу иФНО и другим биологическим БПВП у взрослых пациентов с ПсА с клиническими признаками активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hackett S., Coates L. Psoriatic arthritis: an up to date overview. *Indian J Rheumatol* 2020;15(1):45–51. DOI: 10.4103/0973-3698.284751
- Лила А.М., Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(6):685–91. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
Lila A.M., Nasonov E.L., Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative therapies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(6):685–91. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-685-691
- Ogdie A., Coates L.C., Gladman D.D. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(1):37–46. DOI: 10.1093/rheumatology/kez383
- Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(1):60–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
Korotaeva T.V., Korsakova Yu.I. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Naychno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(1):60–9. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
- Мишина О.С., Дворников А.С., Донцова Е.В. Анализ заболеваемости псориазом и псориатическим артритом

- в Российской Федерации за 2009–2011 гг. Доктор.Ру 2013;4(82):52–5.
- Mishina O.S., Dvornikov A.S., Dontsova E.V. Analysis of the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Russian Federation for 2009–2011. *Doktor Ru = Dr.Ru* 2013;4(82):52–5.
6. Toussi A., Maverakis N., Le S.T. et al. Updated therapies for the management of psoriatic arthritis. *Clin Immunol* 2020;220:108536. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108536
7. Clegg D.O., Reda D.J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39(12):2013–20. DOI: 10.1002/art.1780391210
8. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9227):385–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7
9. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis-controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227–36. DOI: 10.1002/art.20967
10. Mease P., Kivitz A., Burch F. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264–72. DOI: 10.1002/art.20335
11. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1150–57. DOI: 10.1136/ard.2004.032268
12. Mease P., Gladman D., Ritchlin C. Adalimumab in the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of ADEPT. *Arthritis Rheum* 2005;52(10):3279–89. DOI: 10.1002/art.21306
13. 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
14. Mease P.J., Fleischmann R., Deodhar A.A. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):48–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2023
15. Mease P.J. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(11):64–85. DOI: 10.1002/acr.20577
16. Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(3):287–96. DOI: 10.1136/ard.2010.140582
17. Mease P., Collier D., Karki C. et al. Persistence and predictors of biologic TNFi therapy among biologic naïve psoriatic arthritis patients in a US registry. *Arthritis Rheum* 2014;66(10):abs 1853. DOI: 10.21203/rs.3.rs-78064/v1
18. Fagerli K.M., Lie E., van der Heijde D. et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):132–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202347
19. Jorgensen T.S., Kristensen L.E., Christensen R. et al. Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients with rheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologic's registry. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(12):2156–65. DOI: 10.1093/rheumatology/kev216
20. Mease P.J., Gladman D.D., Keystone E.C. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1638–45. DOI: 10.1002/art.21870
21. Mease P.J. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):77–84. DOI: 10.1136/ard.2010.140582
22. Patel D.D., Lee D.M., Kolbinger F. et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):116–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-04
23. Van den Berg W.B., McInnes I.B. Th17 cells and IL-17a – focus on immunopathogenesis and therapeutics. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):158–70. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.006
24. Frleta M., Siebert S., McInnes I.B. The interleukin-17 pathway in psoriasis and psoriatic arthritis: disease pathogenesis and possibilities of treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(4):414. DOI: 10.1007/s11926-014-0414-y
25. Lories R.J., McInnes I.B. Primed for inflammation: enthesitis-resident T cells. *Nat Med* 2012;18(7):1018–9. DOI: 10.1038/nm.2854
26. McGonagle D., Lories R.J., Tan A.L. et al. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;56(8):2482–91. DOI: 10.1002/art.22758
27. Mease P.J. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(2):127–33. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000147
28. Novartis. COSENTYX® (secukinumab) injection: US prescribing information. 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov>. Accessed 18 Jan 2021.
29. European Medicines Agency. Secukinumab (Cosentyx): EU summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu>. Accessed 18 Jan 2021.
30. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373(14):1329–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1412679
31. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic Secukinumab: A Review 493 arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386(9999):1137–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
32. Nash P., Mease P.J., McInnes I.B. et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):47. DOI: 10.1186/s13075-018-1551-x
33. Kivitz A.J., Nash P., Tahir H. et al. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: results from the FUTURE 4 study. *Rheumatol Ther* 2019;6(3):393–407. DOI: 10.1007/s40744-019-0163-5
34. Mease P., van der Heijde D., Landewe R. et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):890–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212687
35. Baraliakos X., Gossec L., Pournara E. et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):582–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
36. Ostino M., Schett G., Lopez-Rdz A. et al. Secukinumab significantly decreased joint synovitis measured by power doppler ultrasonography in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: primary (12-week) results from a randomized, placebo-

- controlled phase III study. *Br J Rheumatol* 2020; 60(1):100–1. DOI: 10.1093/rheumatology/keab247.182
37. McInnes I.B., Behrens F., Mease P.J. et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395(10235):1496–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31205-8
 38. Van der Heijde D., Mease P.J., Landewe R.B.M. et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(6):1325–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kez420
 39. Mease P.J., Landewe R.B.M., Rahman P. et al. Subcutaneous secukinumab 300 mg and 150 mg provides sustained inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis over 2 years: results from the phase 3 FUTURE-5 trial [abstract no. LB0006]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):262. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.8808
 40. McInnes I.B., Mease P.J., Ritchlin C.T. et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(11):1993–2003. DOI: 10.1093/rheumatology/kex301
 41. Kavanaugh A., Mease P.J., Reimold A.M. et al. Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: a two-year followup from a phase III, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Care Res* 2017;69(3):347–55. DOI: 10.1002/acr.23111
 42. Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A. et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5-year results from the phase 3 FUTURE 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;2(1):18–25. DOI: 10.1002/acr.2.11097
 43. Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A. et al. Secukinumab in the treatment of psoriatic arthritis: efficacy and safety results through 3 years from the year 1 extension of the randomised phase III FUTURE 1 trial. *RMD Open* 2018;4(2):e000723. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
 44. Nash P., McInnes I.B., Rahman P. et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 3-year results from the phase 3 FUTURE 2 study [abstract no. THU0322]. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):379. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000723
 45. McInnes I.B., Mease P.J., Kivitz A.J. et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(4):e227–35. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30036-9
 46. Van der Heijde D., Landewe R.B., Mease P.J. et al. Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(8):1914–21. DOI: 10.1002/art.39685
 47. Strand V., Mease P., Gossec L. et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):203–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209055
 48. McInnes I.B., Mease P.J., Schett G. et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):113. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209055
 49. Coates L.C., Mease P.J., Gossec L. et al. Minimal disease activity among active psoriatic arthritis patients treated with secukinumab: 2-year results from a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Care Res* 2018;70(10):1529–35. DOI: 10.1002/acr.23537
 50. Coates L.C., Gladman D.D., Nash P. et al. Secukinumab provides sustained PASDAS-defined remission in psoriatic arthritis and improves health-related quality of life in patients achieving remission: 2-year results from the phase III FUTURE 2 study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):272. DOI: 10.1186/s13075-018-1773-y
 51. Coates L.C., Nash P., Kvien T.K. et al. Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(4):709–18. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.03.015
 52. D'Agostino M., Schett G., Lopez-Rodriguez A. et al. Secukinumab significantly decreased joint synovitis measured by power doppler ultrasonography in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: primary (12-week) results from a randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(1):P187. DOI: 10.1093/rheumatology/keab247.182
 53. Chimenti M.S., Fonti G.L., Conigliaro P. et al. One-year effectiveness, retention rate, and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real-life multicenter study. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(7):813–21. DOI: 10.1080/14712598.2020.1761957
 54. Conaghan P.G., Holdsworth E., Tian H. et al. Real world effectiveness of secukinumab in psoriatic arthritis: findings from a recent cross-sectional survey of rheumatologists and patients in Europe [abstract no. AB0755]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):1674–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1374
 55. Kiltz U., Peterlik D., Winkelmann V. et al. AQUILA study in Germany – real world data on secukinumab's effectiveness in psoriatic arthritis patients – results from an interim analysis [abstract no. FRI0405]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):889–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.436
 56. Mease P.J., Blachley T., Glynn M. et al. Secukinumab improves clinical and patient-reported outcomes at 6 months among patients with psoriatic arthritis in the US-based Corona psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PsA/SpA) registry [abstract no. SAT0429]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):1169. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1014
 57. Favalli E.G., Marchesoni A., Balduzzi S. et al. Effectiveness and retention rate of secukinumab for psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: real-life data from the Italian LORHEN registry [abstract no. FRI0273]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):722–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3197
 58. Lorenzin M., Carletto A., Foti R. et al. Effectiveness and safety of secukinumab in naïve or TNF-inhibitors failure psoriatic arthritis patients in real life: a 24-months prospective multicenter study [abstract no. FRI0284]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):730. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3702
 59. Magrey M., Bozyczko M., Wolin D. et al. Evaluation of the feasibility of a web-based survey to assess patient-reported symptom improvement and treatment satisfaction among patients with psoriatic arthritis receiving secukinumab. *Clin Drug Investig* 2019;39(12):1205–12. DOI: 10.1007/s40261-019-00856-8
 60. Martin L.M., Valero M., Emperiale V. et al. Real-world experience of secukinumab for psoriatic arthritis [abstract no. FRI0448]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):915. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7452
 61. Holdsworth E., Booth N., Lobosco S. et al. Real-world physician satisfaction with secukinumab in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in Europe [abstract no. THU0635]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):611–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4167
 62. Michelsen B., Georgiadis S., Giuseppe D.I. et al. Secukinumab effectiveness in 1543 patients with psoriatic arthritis treated in routine clinical practice in 13 European countries in the EuroSpA research collaboration network [abstract no. SAT0430]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):1169–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1413
 63. Kiltz U., Peterlik D., Winkelmann V. AQUILA study in Germany – real world adherence and persistence of secukinumab treatment in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients – an interim analysis [abstract no. AB0705]. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):1814–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.435
 64. Oelke K.R., Chambenoit O., Majithoo A.Q. et al. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res* 2019;8(8):607–22. DOI: 10.2217/ce-2019-0023

65. Elewski B.E., Baddley J.W., Deodhar A.A. et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *JAMA Dermatol* 2021;157(1):43–51. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3257
66. Deodhar A., McInnes I., Baraliakos X. et al. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis over long term: updated pooled safety analysis [abstract no. FRI0272]. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):722. DOI: 10.1093/rheumatology/kez107.073
67. Deodhar A., Gladman D.D., McInnes I.B. et al. Secukinumab immunogenicity over 52 weeks in patients with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2020;47(4):539–47. DOI: 10.3899/jrheum.190116
68. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
69. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060–71. DOI: 10.1002/art.39573
70. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/acr.23789

Вклад авторов

Н.А. Шостак: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;
 Д.Ю. Андрияшкина: дизайн статьи, поиск литературных источников, написание текста;
 А.С. Дворников: редактирование статьи;
 Н.М. Бабадаева: написание текста, поиск литературных источников;
 Д.В. Сомов: написание текста, поиск литературных источников.

Authors' contributions

N.A. Shostak: editing of the article, approval of the final version of the article;
 D.Yu. Andriyashkina: article design, search for literary sources, writing the text;
 A.S. Dvornikov: editing the article;
 N.M. Babadaeva: writing a text, searching for literary sources;
 D.V. Somov: writing a text, searching for literary sources.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 Д.Ю. Андрияшкина/D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
 А.С. Дворников/A.S. Dvornikov: <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>
 Н.М. Бабадаева/N.M. Babadaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>
 Д.В. Сомов/D.V. Somov: <https://orcid.org/0000-0002-8874-3663>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.