

Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемость» препаратов. Обзор литературы

Л.С. Круглова, А.В. Осина, А.А. Хотко

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Biological therapy in the treatment of psoriasis: the concept of drugs survival. Review

L.S. Kruglova, A.V. Osina, A.A. Chotko

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базирующееся на фундаментальных исследованиях этиопатогенеза псориатической болезни, открыло новую эру в терапии псориаза. В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, позволяющий проанализировать разные стороны их применения в терапии псориаза. Задачей настоящего обзора литературы является анализ применения ГИБП у больных псориатической болезнью с точки зрения концепции "treat-to-target", а также используя такое понятие, как «выживаемость лекарственного средства». Представлены данные литературы о современных подходах и стратегиях в терапии псориаза. Освещены результаты исследований современных препаратов биологической терапии с точки зрения их клинической эффективности, безопасности и приверженности к терапии у пациентов с псориазом, что позволило сделать соответствующие выводы.

Ключевые слова: псориаз, биологическая терапия, drug survival, treat-to-target, ustekinumab.

Abstract

The creation genetically engineered biologic drugs, based on fundamental studies of the etiology and pathogenesis of psoriatic disease, has opened a new era in the management of psoriasis. Clinical practice has already accumulated significant experience usage of biologics, which allows to analyze different aspects of their usage in the therapy of psoriasis. The present literature review is intended to analyze the use of biologics in patients with psoriatic disease from the point of view of the concept of "treat-to-target", as well as using such a concept as "drug survival". The results of studies of modern biologics in terms of their clinical efficacy, safety and adherence to therapy in patients with psoriasis, allows to draw appropriate conclusions.

Key words: psoriasis, biologic therapy, drug survival, treat-to-target, ustekinumab.

Широко известно, что псориаз является хроническим многофакторным, рецидивирующими заболеванием с ярко выраженным кожными проявлениями, которым, согласно данным разных авторов, страдает от 3 до 7% населения планеты [1]. Установлено, что на долю псориаза средней степени тяжести и тяжелого псориаза приходится около 25% всех случаев заболевания [2], в большинстве из которых требуется применение системных препаратов или фототерапии. Актуальность проблемы лечения псориаза обусловлена прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением удельного веса тяжелых торpidных форм псориаза, наличием коморбидной патологии (псориатический артрит), сопровождающейся также нарушениями функциональных возможностей больных, потерей трудоспособности, ранней инвалидацией и значительным снижением качества их жизни [3-7].

Именно лечение, конечной целью которого является улучшение качества жизни пациентов, является на сегодняшний день наиболее обсуждаемой и значимой проблемой [8]. Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), базирующееся на фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза псориатической болезни, открыло новую эру в терапии псориаза. Эти высокоэффективные лекарственные средства представляют собой моноклональные антитела, оказывающие целенаправленное воздействие на патогенетически значимые факторы воспаления за счет высокой специфичности к определенным антигенным мишням. В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт применения препаратов биологической терапии, позволяющий проанализировать разные стороны применения ГИБП в свете концепции "treat to target" и понятия «вы-

живаемость лекарственного средства», что и является задачей настоящего обзора литературы. Следует отметить, что среди всех препаратов генно-инженерной терапии наиболее таргетным механизмом действия в отличие от блокаторов ФНО- α обладает устекинумаб.

Терапевтическая стратегия “treat to target” (T2T), «лечение до достижения цели», изначально была разработана для оценки эффективности применения базисной и биологической терапии у пациентов с ревматоидным артритом, однако в настоящее время она получает все более широкое отражение в международных и российских клинических рекомендациях по лечению ряда дерматологических заболеваний [9].

Большое количество ученых называют целью стратегии T2T в отношении псориаза применение пациентами терапии до тех пор, пока не будет достигнут заранее определенный объективный показатель — «цель», “target”. На ежегодном совещании Группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) в Нью-Йорке, США в 2014 г., в ходе обсуждения концепции T2T применительно к псориазу была рассмотрена ее потенциальная роль в улучшении результатов лечения, определении конкретных целей лечения псориаза и будущих направлений исследований [10].

В настоящее время предложен ряд объективных показателей активности патологического процесса в свете концепции T2T, включающий индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI), площадь пораженной псориазом кожи (BSA), показатель общей врачебной оценки (PGA) и дерматологический индекс качества жизни (DLQI), а также уровни воспалительных биомаркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок и гомоцистеин [11].

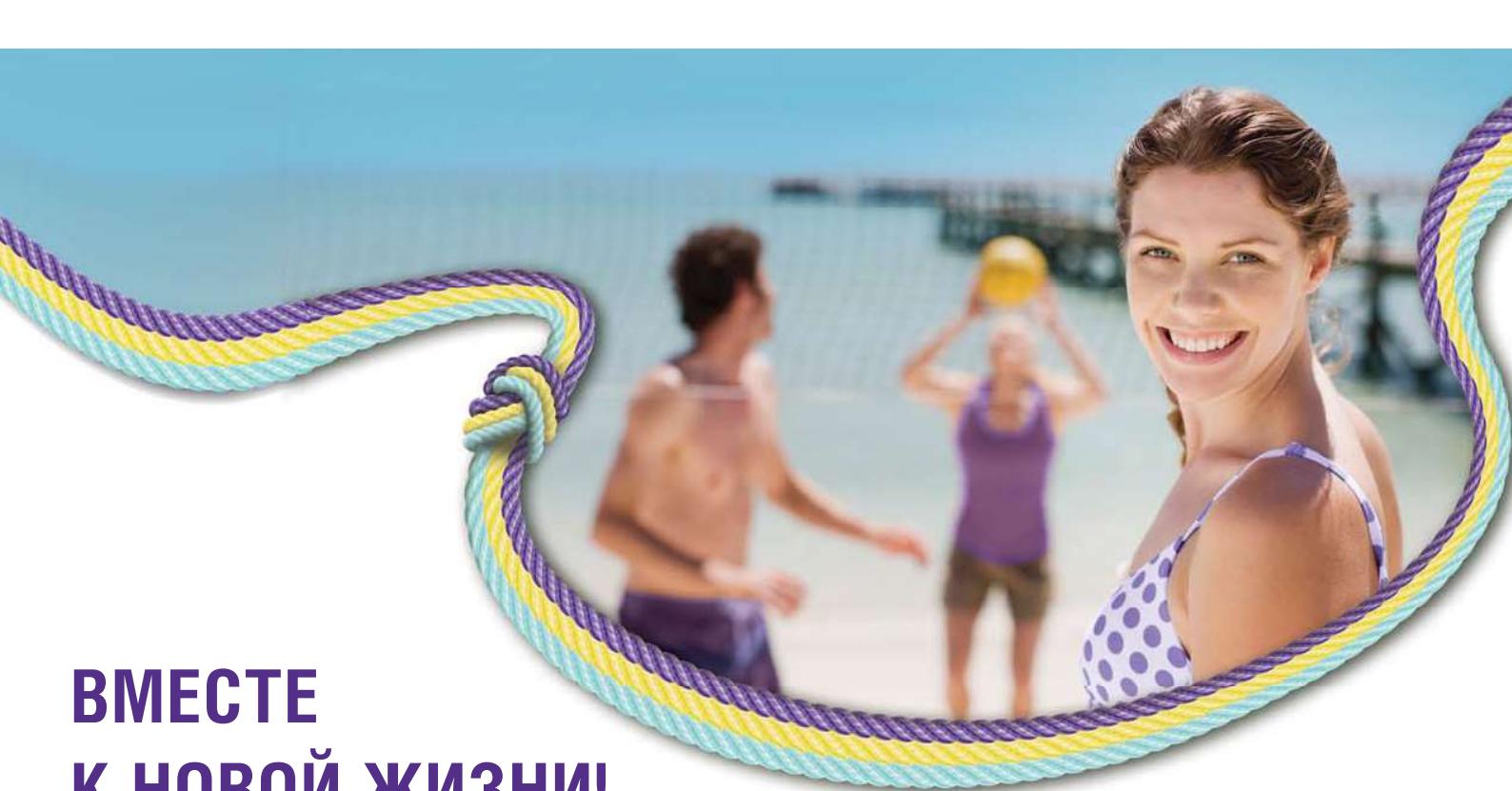
По данным Дельфийского консенсусного документа, утвержденного испанскими дерматологами в 2017 г., стратегия T2T была рекомендована к применению в дерматологической практике в отношении терапии псориаза. Целями терапии были названы: обеспечение хорошего терапевтического результата (оцениваемого с помощью индекса PASI); улучшение качества жизни пациентов; контроль над течением коморбидной патологии [12]. Таким образом, концепция T2T сводится к длительному назначению эффективных и безопасных лекарственных средств, обладающих высоким уровнем доказательности в медицине (А, В). Она подразумевает достижение ремиссии либо минимальной активности патологического процесса на максимально длительный период [9]. Препараты, подходящие для достижения целей T2T, должны оказывать таргетное действие в организме, а также де-

монстрировать высокую устойчивость терапии при длительном применении, которая определяется такими факторами, как: высокая клиническая эффективность, особенно в долгосрочной перспективе; приемлемый уровень безопасности; высокая приверженность терапии у пациентов, т.е. обладать высоким уровнем «выживаемости».

«Выживаемость» препарата является комплексным показателем успешной терапии, который зависит от множества факторов, включая эффективность, безопасность, переносимость и комплаентность пациента [13]. Данное понятие может быть определено как «промежуток времени с момента начала терапии до прекращения приема препарата». Недостаточная устойчивость терапии является распространенной и сложной проблемой среди пациентов с хроническими заболеваниями, включая псориаз [14-16]. Частые изменения в рекомендациях по лечению и большое количество проводимых клинических исследований, направленных на разработку новых терапевтических вариантов для решения проблем устойчивости терапии, подтверждают этот факт [14]. Важным прорывом стало развитие биологических методов терапии, доступных для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые в настоящее время широко доступны для пациентов с псориазом, включают ингибиторы TNF- α адалимумаб, инflixимаб, этанерцепт, ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб, а также ингибитор ИЛ-17 секукинумаб. На сегодняшний день установлено, что уровень «выживаемости» биологических препаратов выше по сравнению с топической и традиционной системной терапией псориатической болезни, особенно если речь идет о среднетяжелых и тяжелых формах заболевания [17]. Однако, по данным недавних исследований, внутри группы ГИБП разные препараты демонстрируют разный уровень «выживаемости». Рассмотрим данные литературы касательно групп ГИБП с позиции их клинической эффективности, безопасности и приверженности пациентов к данной терапии в свете понятия «выживаемость лекарственного средства».

Высокую **клиническую эффективность** относят к важнейшим факторам, обуславливающим «выживаемость» препарата. Многочисленными исследованиями показано, что около 67% случаев прекращения приема ГИБП при псориазе происходит именно вследствие потери клинической эффективности [18].

Было проведено 2 крупнейших на сегодняшний день исследования по оценке эффективности ГИБП в лечении псориаза: BADBIR (3523 участника) и DERMBIO (1277 участников).



ВМЕСТЕ К НОВОЙ ЖИЗНИ!

- Высокая эффективность в отношении всех проявлений псориаза и псориатического артрита^{1-7*}
- Надежный профиль безопасности, подтвержденный временем и практикой⁸⁻¹¹
- Устойчивый эффект и приверженность терапии более 5 лет по данным клинической практики во всем мире¹²⁻¹⁴
- Препарат одобрен к применению у детей с псориазом с 12 лет¹⁵

janssen Immunology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Стелара®
(устекинумаб)

*бляшечный псориаз, псориаз ногтей, дактилиты, энзетиты, спондилиты
1. Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665-74.
2. Rich P et al. Br J Dermatol. 2014 Feb;170 (2):398-407.
3. Papp K, et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):844-54.

4. Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84.
5. Ritchlin CT, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9.
6. Kavanaugh A, et al. Arthritis Care Res. 2015;56(7):1739-49.
7. Kavanaugh A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Nov;75(11):1984-9.
8. Warren RB, et al. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2632-40.

9. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-5.
10. Papp K, et al. J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14.
11. Kalb RE, et al. JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.
12. Zweegers J, et al. Br J Dermatol. 2016;175(2):340-7.
13. Gniadecki R, et al. Br J Dermatol. 2015;172(1):244-52.

14. Vilarrasa E, et al. J Am Acad Dermatol. 2016;74:1066-72.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® (Stelara®). №ЛП-001104, ЛСР-006465/09.
Электронный ресурс 06.10.2017 URL:
<http://grfs.rosminzdrav.ru>

Регистрационный номер - №ЛП-001104, ЛСР-006465/09 Торговое название – Стелара®
Международное непатентованное название – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения Фармакотерапевтическая группа – псориаз средство лечения. Показания. Бляшечный псориаз. Взрослые пациенты. Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Дети. Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. Псориатический артрит. Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Противопоказания. Клинически значимое повышенное чувствительность к стекинумабу или любому из вспомогательных веществ препарата, детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), беременность и лактация, серозные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез, злокачественные новообразования. С осторожностью. Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст. Способ применения и дозы. Препарат Стелара® пред назначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты: Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Псориатический артрит. Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. Дети. Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Таблица 1. Рекомендованная доза препарата Стелара® у детей с бляшечным псориазом

Масса тела	Рекомендованная доза	Форма выпуска
Менее 60 кг	0,75 мг/кг*	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

* – для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.
Побочные эффекты. Побочные эффекты у взрослых пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (> 5 %) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были назофарингит и головная боль. Большинство этих явлений были умеренными выраженным и не требовали прекращения лечения. Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвогенитальные грибковые инфекции, анальный абдесс, пневмония, дисперситит, гастроenterит и вирусные инфекции. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парезание лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы: органные грудной клетки и средостения: орофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, акне, экзфлативные опухоли, псoriasis-like, эритематозно-дерматитическая эритродермия. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, мышлита, артриты. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, реакция в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и судороги), астения. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и храпливницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и анигидрогенерический отек). Злокачественные опухоли, иммуногенность. Побочные эффекты у детей. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у детей, сходны с таковыми у взрослых. Передозировка. Во время проведения клинических исследований пациентами однократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозодемонтирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводились. Условия хранения: Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Не встраивать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения и организация, применяющая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

PRNU/STE/1117/0001

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

По данным регистра применения биологической терапии Британской ассоциации дерматологов BADBIR, устекинумаб отличался наиболее высокой клинической эффективностью по сравнению с другими биологическими препаратами (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб). По сравнению с пациентами, принимавшими адалимумаб, пациенты, получавшие этанерцепт (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,45-1,84) или инфликсимаб (ОШ 1,56; 95%; ДИ 1,16-2,09), чаще прекращали терапию, в то время как пациенты, получавшие устекинумаб, чаще продолжали терапию (ОШ 0,48; 95%; ДИ 0,37-0,62) [19].

Из датского общенационального регистра DERMBIO следует, что при приеме секукинумаба отмечена наиболее высокая частота достижения PASI 100 на 52-й неделе терапии, но в то же время наименьший уровень соотношения выживаемость/устойчивость терапии среди всех ГИБП. Устекинумаб продемонстрировал наиболее высокий уровень соотношения выживаемость/устойчивость терапии среди всех ГИБП. Долгосрочная эффективность (PASI 75, 90, 100 и абсолютное значение PASI \leq 5, 2, и 1) была наиболее высокой для устекинумаба и адалимумаба [20].

Подтверждают эти данные результаты мета-анализа 16 исследований с участием 6905 больных псориазом (2014), целью которого было сравнение эффективности ГИБП. Так, наиболее высокая вероятность достижения ответа PASI 75 к 24-й неделе терапии была отмечена у пациентов, получавших устекинумаб [21].

По результатам исследования, проведенного R. Gniadecki (2015), у 25-30% пациентов, принимавших инфликсимаб в течение 1 года, эффективность терапии снижалась на 30% (по PASI 75) [22].

Вопрос **безопасности** использования ГИБП во многом определяет «выживаемость» биологической терапии. В связи с тем что терапевтическая стратегия Т2Т предполагает длительное, порой многолетнее применение данного вида системной терапии, характер и частота нежелательных явлений у больных псориазом, выявленных в ходе проведенных исследований, представляют особую значимость [9]. Установлено, что наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема ГИБП, являются инфекции, инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности. Также при применении данных препаратов выявлялись злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания, а также ухудшение течения коморбидной патологии. Прием ряда препаратов сопровождается нежелательными явлениями, связанными с их фармакодинамическими особенностями [24].

Так, странами Европы и Северной Америки был составлен международный регистр PSOLAR, целью которого являлась оценка долгосрочной безопасности традиционной системной и биологической терапии у больных псориазом в реальной клинической практике. В регистр PSOLAR к августу 2013 г. было включено 12 000 пациентов, длительность наблюдения за которыми составляла 8 лет. Критериями включения являлись диагноз «псориаз» или «псориатический артрит», а также возраст старше 18 лет. По результатам исследования, частота развития серьезных инфекционных осложнений для отдельных препаратов из расчета на 100 пациенто-лет составила для инфликсимаба 1,3, для адалимумаба 0,52, для этанерцепта 1,47, для устекинумаба 0,83. По частоте развития неоплазий и серьезных кардиоваскулярных нежелательных явлений отмечается преимущество устекинумаба перед другими ГИБП, а также перед традиционными препаратами системной терапии, причем как в общей популяции пациентов, так и среди бионаических пациентов [23].

По данным регистра DERMBIO, нежелательные явления (преимущественно инфекции) были наиболее частыми в группе пациентов, принимавших секукинумаб, так же как увеличение частоты кардиоваскулярной патологии в сравнении с другими биологическими препаратами. Сердечно-сосудистые осложнения максимально проявлялись на фоне приема этанерцепта (41,6%) и минимально - при приеме устекинумаба (15,9%) ($p < 0,001$). Также частота развития онкологических новообразований у пациентов, принимавших устекинумаб 5 лет, не превышает ожидаемое расчетное количество для пациентов с псориазом в целом [20].

Одним из важных факторов, характеризующих выживаемость препарата, является **уровень приверженности** пациентов к терапии. Низкая приверженность является причиной увеличения частоты рецидивов, потребности в дополнительных обследованиях, увеличении доз препаратов и госпитализации. По данным литературы, основными причинами снижения приверженности и смены биологической терапии являются: потеря эффективности терапии, безопасность терапии с точки зрения развития побочных эффектов и осложнений, обострение заболевания, недостаточное уменьшение выраженности симптомов, а также высокая частота применения препарата (длительность воздействия разовой дозы).

В отсутствие прямых сравнительных исследований биологических препаратов в долгосрочной перспективе ранее использовался показатель приверженности, совокупно отражающий как эффективность, так и безопасность терапии.

По данным регистра PSOLAR, через 4 года терапии устекинумабом 87% больных продолжили его прием. Инфликсимаб продолжали принимать 53% пациентов, этанерцепт – 48%, адалимумаб – 40% пациентов.

Согласно регистру BADBIR, при терапии устекинумабом удалось достичь наиболее высокого показателя сохранения приверженности препаратуре при лечении псориаза через 3 года – 75% по сравнению с адалимумабом (59%), этанерцептом (40%) и инфликсимабом (35%) [19].

Не в пользу эффективности препаратов ФНО- α говорят данные, полученные M. Esposito и соавт. (2013). По их результатам, 30% пациентов, получавших терапию ингибиторами ФНО- α , прекратили терапию в течение от 12 до 29 мес лечения вследствие потери эффективности (вторичный отказ) или непереносимости.

Данные, заслуживающие внимания, были получены в исследовании Bluett в 2014 г., в ходе которого была изучена приверженность к применению ГИБП у пациентов с ревматоидным артритом в зависимости от способа введения препарата. Было установлено, что 27% пациентов, которым проводилась терапия ГИБП посредством самостоятельных инъекций с помощью шприц-ручек, как минимум один раз за 6 мес пропустили введение лекарственного средства. Исследователи отмечают возможную взаимосвязь более низкого ответа на терапию, а также потери эффективности с данным режимом применения биологических препаратов. Напротив, введение устекинумаба 1 раз в 12 нед в условиях стационара по сравнению с более частыми самостоятельными инъекциями для других биологических препаратов может способствовать лучшей приверженности к лекарственным средствам и соответственно более высокой эффективности.

Заключение

Обобщая данные литературы, можно сделать вывод, что в свете концепции Т2Т наиболее благоприятным профилем безопасности и эффективности обладает устекинумаб, в том числе в отношении долгосрочной перспективы. Кроме того, устекинумаб характеризуется большой длительностью терапевтического эффекта. Проведенный анализ исследований по оценке безопасности ГИБП продемонстрировал, что терапия устекинумабом ассоциируется с наименьшей частотой развития серьезных инфекций по сравнению с системной терапией и терапией ингибиторами ФНО- α , а также с наиболее высоким показателем приверженности к терапии у пациентов. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что именно

устекинумаб на сегодняшний день обладает наилучшей «выживаемостью» среди всех биологических препаратов, используемых для системной терапии псориаза.

Литература

- Кубанова А.А., Николас Д.Ф., Пьюиг Л., Принц Д., Катунина О.Р., Знаменская Л.Ф. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 1: 35-47 [A.A. Kubanova, A.A. Kubanov, J.F. Nikolas, L. Puig, J. Prince, O.R. Katunina, L.F. Znamenskaya. Immune mechanisms of psoriasis. New strategies of biotherapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2010; 1: 35-47. In Russian].
- R.S. Stern, T. Nijsten, S.R. Feldman et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J. Invest. Derm. Symposium Proc. 2004; 9 (2): 136–139.
- Померанцев О.Н., Потекаев Н.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 6: 4-6 [Pomerantsev O.N., Potekaev N.N. Morbidity of the skin and subcutaneous tissue diseases as a medical and social problem. Clinical Dermatology and Venereology. 2013; 6: 4-6. In Russian].
- Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann. Rheumat. Dis. 2009; 68: 1387-1394. doi:10.1136/ard.2008.094946
- Schmitt J., Rosumeck S., Thomaschewski G. et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Brit. J. Derm. 2014; 170 (2): 274–303.
- Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова, С.Н. Кочергин. Итоги работы первой, всемирной конференции по псориазу и псориатическому артриту. Российский медицинский журнал: 2006; 14 (15): 1151-1155 [N.G. Kochergin, L.M. Smirnova, S.N. Kochergin. Itogi raboty' Pervoj vsemirnoj konferencii po psoriazu i psoriaticeskemu artritu. Russkij medicinskij zhurnal. 2006; 14 (15): 1151-1155. In Russian].
- Короткий Н.Г., Полякова, А.А. Современная терапия тяжелых форм псориаза. Consilium medicum. 2005; 7(1): 64-67 [Korotky N.G., Polyakova A.A. Modern therapy of severe forms of psoriasis. Consilium medicum. 2005; 7(1): 64-67. In Russian].
- Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 6: 32-38 [Sokolovskiy E.V., Kruglova L.S., Ponich E.S. The flaws of total system therapy with biological preparations in psoriasis. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2015; 6: 32-38. In Russian].
- Бакулов А.Л. Стратегия «лечебие до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 1: 35-47 [Bakulov A.L. Strategiya "lechenie do dostizheniya tseli" pri psoriaze. Aktual'nye voprosy ustoychivosti k biologicheskoy terapii. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2010; 1: 35-47. In Russian].

- рологии. 2016; (5): 32-38 [Bakulev A.L. Strategy “treat to target” for patients with psoriasis. Relevant issues to biological therapy persistence. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016; (5): 32-38. In Russian].
10. Takeshita J., Armstrong A., Mease P.J., Gelfand J.M. Treat-to-target and Improving Outcomes in Psoriasis: A Report from the GRAPPA 2014 Annual Meeting. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42 (6): 1037-1040. doi 10.3899/jrheum.150128
11. Armstrong A.W., Siegel M.P., Bagel J. et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (2): 290-298.
12. Carretero G., Puig L., Carrascosa J.M. et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J. Derm. Treat.* 2017; 21: 1-13.
13. Esposito M., Gisondi P., Cassano N. et al. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br. J. Derm.* 2013; 169 : 666-672.
14. Bewley A., Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* 2011; 25: 9-14.
15. Augustin M., Holland B., Dartsch D. et al. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2011; 222: 363-374.
16. Fabbroni M., Cantarini L. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF-alpha agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 862-969.
17. Gisondi P., Tessari G., Di Mercurio M. et al. Retention rate of systemic drugs in patient with chronic plaque psoriasis. *Clin. Derm.* 2013; 1: 8-14.
18. Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017; 12.
19. Warren R.B., Smith C.H., Yiu ZZN. et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR).
20. Egeberg A., Ottosen M.B., Gniadecki R. et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Derm.* 2018; 178(2): 509-519.
21. Puig L., López A., Vilarrasa E., García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* 2014; 28 (12): 1633-1653.
22. Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E. et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris . *Br. J. Derm.* 2015; 172(1): 244-252.
23. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артите. Современная ревматология. 2010; (1): 46-58 [N.V. Chichasova, E.L. Nasonov. Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2010; (1): 46-58. In Russian].
24. Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015; 151 (9): 961-969.

Для корреспонденции/Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна/Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru