

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Е. И. Самарина, Е. Г. Лилеева [✉], Ю. В. Рыбачкова

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Среди болезней кожи и подкожной клетчатки псориаз является самым распространенным заболеванием, на долю которого приходится 15%. Частота псориатических осложнений при псориазе составляет 6% — 42%. Поражения кожи, псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, психические расстройства и злокачественные новообразования оказывают большое влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни, приводят к преждевременной потере трудоспособности и инвалидизации больных. Поэтому огромное значение приобретают клинико-экономические аспекты лечения бляшечного псориаза и его сопутствующих проявлений, а именно оценка расходов пациентов и их ближайших родственников, инвалидизация пациентов и затраты на амбулаторное и стационарное лечение.

Ключевые слова: псориаз, фармакоэкономика, генно-инженерные биологические препараты, NNT (number needed to treat), CpR (cost per responder), метотрексат

Вклад авторов: авторами проведен обзор литературных данных по тематике исследования в области фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов лечения псориаза. Авторы внесли равный вклад в написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Георгиевна Лилеева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; elileeva2006@yandex.ru

Статья поступила: 24.01.2024 **Статья принята к печати:** 20.02.2024 **Опубликована онлайн:** 11.03.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.001

BIOETHICAL APPROACH TO ESTIMATION OF PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF PSORIASIS TREATMENT

Samarina EI, Lileeva EG [✉], Rybachkova JV

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Bioethical approach to determine the feasibility of using medicines involves systemic analysis of pharmacoepidemiological and pharmaco-economic aspects of treatment, especially while treating the most common and chronic diseases. Psoriasis is the most common disease of the skin and subcutaneous tissue, accounting for 15% of cases. The rate of psoriatic complications constitutes 6–42%. Skin lesions, psoriatic arthritis, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, inflammatory intestinal diseases, mental disorders and malignant lesions produce a great effect on health, duration and quality of life, and result in early loss of labor capacity and disability of patients. So, it is important to study effectiveness and safety of systemic medicines in patients with severe and moderate-to-severe disease and perform subsequent analysis of possible use and comparison of the effectiveness of various combinations. Most affordable but ineffective medicines commonly cause real growth of further expenses on treatment, and postpone administration of more effective, though much more expensive medicines. Economic aspects of rational use of healthcare resources are becoming increasingly important whereas pharmaco-economic values are crucial while selecting a treatment strategy.

Keywords: psoriasis, pharmaco-economics, genetically engineered biological drugs, NNT (number needed to treat), CpR (cost per responder), methotrexate

Author contribution: the authors reviewed literature data regarding the study of pharmacoepidemiological and pharmaco-economic aspects of psoriasis treatment. The authors have made equal contributions into writing the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena G. Lileeva
Revolutsionnaya Str., bld. 5, Yaroslavl, 150000, Russia; elileeva2006@yandex.ru

Received: 24.01.2024 **Accepted:** 20.02.2024 **Published online:** 11.03.2024

DOI: 10.24075/medet.2024.001

Псориаз — системное иммуноопосредованное мультифакторное заболевание, занимающее важное место в структуре кожных болезней и связанное с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1,2].

Среди болезней кожи и подкожной клетчатки псориаз является самым распространенным заболеванием, доля пациентов с псориазом в нем достигает 15% [3]. По данным ВОЗ 125 миллионов людей в мире страдают данным заболеванием [4]. Распространенность псориаза

в России в 2018 году составила 0,24% (356030 человек) [1]. За 2018 год заболевания кожи и подкожной клетчатки заняли четвертое место в структуре заболеваемости населения РФ [3].

Частота псориатических осложнений при псориазе составляет 6% — 42% [5]. В зависимости от степени тяжести в 20% случаев отмечается тяжелое течение, среднетяжелое — в 30% случаев [6]. Поражения кожи, псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника, психические расстройства и злокачественные новообразования оказывают большое влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни, приводят к преждевременной потере трудоспособности и инвалидизации больных. Поэтому огромное значение

приобретают клинико-экономические аспекты лечения бляшечного псориаза и его сопутствующих проявлений, а именно оценка расходов пациентов и их ближайших родственников, инвалидизация пациентов и затраты на амбулаторное и стационарное лечение.

Проблемы терапии пациентов с бляшечным псориазом связаны с несвоевременностью комплексного подхода в назначении лекарственных препаратов, коррекции многих сопутствующих заболеваний, а также с низкой приверженностью больных к лечению. В оценке состояния здоровья, эффективности и безопасности лекарственной терапии при длительном течении хронических заболеваний, в частности бляшечного псориаза, совмещенного с псориатическим артритом, огромное значение принадлежит качеству жизни пациентов, неврологическим тревожным, депрессивным расстройствам. Последним отводится роль факторов, не только сопутствующих соматическому благополучию, но и ухудшающих течение болезней и качество жизни пациентов [7]. В связи с этим комплексный анализ лекарственной терапии, получаемой пациентами с бляшечным псориазом и сопутствующим псориатическим артритом с учетом клинико-экономической составляющей представляется актуальной проблемой, решение которой способствует благоприятному течению заболевания.

Контроль за процессом оказания медицинских услуг совсем не гарантирует успеха. Только клинические исследования без обобщения результатов не смогут внести реальный вклад в повышение эффективности использования ресурсов здравоохранения из-за физической невозможности осмыслить огромные массивы информации. Кроме того, в связи с тем, что работа по проведению клинических и клинико-экономических исследований не координируется и не носит целенаправленного характера, все они в настоящий момент разрознены и посвящены различным узким проблемам: как правило, применению конкретного препарата в конкретной дозе у конкретной группы больных с разными отягощающими факторами.

Более того, в различных работах нередко наблюдаются существенные различия в методике, что затрудняет обобщение результатов, так как лекарственные препараты используются в различных дозах и длительность наблюдения больных различаются. Как итог, результаты различных работ становятся несопоставимыми, а объемы информации возрастают настолько сильно, что ни практикующему врачу, ни администратору не хватит времени на отслеживание и оценивание степени доказательности информации о методах лечения, даже уже отфильтрованной с помощью мета-анализов, т.к. данные прямых сравнительных исследований ограничены. Необходимы еще и специальные механизмы, которые позволили бы обеспечить врачей надежной информацией о методах с доказанной эффективностью и безопасностью [8].

Таким инструментом по ведению пациентов с бляшечным псориазом стали клинические рекомендации в последней редакции от 2023 г. Они служат средством поддержки принятия клинических решений или механизмом регулирования затрат, так как в них прописана очередность, линейность терапии.

Приблизительно 70–80% пациентов с псориазом страдают легкой формой, поддающейся лечению с помощью местной терапии [7]. Легкий псориаз определяется площадью пораженной поверхности тела

(BSA) 10%, индексом площади и тяжести псориаза (PASI) 10 баллов, показателем индекса дерматологического качества жизни DQLI. Псориаз классифицируется как умеренный или тяжелый, если BSA >10% или PASI >10 и DLQI >10 баллов и соответствует одному или нескольким из следующих критериев повышения: отчетливое поражение видимых областей, кожи головы, области гениталий, ладоней и подошв, а также псориаз ногтей, зуд и устойчивые бляшки.

Целями терапии псориаза согласно передовым руководствам в последних версиях за последние десять лет стали очищение кожи на 90–100% по сравнению с исходным (PASI 90, PASI 100) (National Psoriasis Foundation) [9], а также глобальная оценка исследователем на уровне 0–1 баллов (PGA 0–1) (Societe Francaise de Dermatologie) [10].

В последних рекомендациях Японской Ассоциации Дерматологов от 2020 года уже добавлен и индекс качества жизни (DLQI) на уровне 0/1 баллов [10].

В клинических рекомендациях по псориазу в последней редакции от 2023 года представлен четкий алгоритм выбора того или иного терапевтического направления (рис.). При ограниченных высыпаниях используется наружная терапия, при обширных высыпаниях применяются системная терапия. К системной терапии относятся системные иммунодепрессивные средства (в том числе системная фотохимиотерапия), ингибиторы Янус-киназ, генно-инженерные биологические препараты. При ряде состояний (генерализованном пустулезном псориазе, псориатической эритродермии) назначаются системные глюкокортикостероиды.

Согласно клиническим рекомендациям для лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза рекомендованы [1, 11]:

- системные иммунодепрессивные средства (циклоsporин, метотрексат, ацитретин, апремиласт, системная фотохимиотерапия),
- ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб),
- генно-инженерные биологические препараты: ингибиторы ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цетролизумаб пэгол), ИЛ-12/23 устекинумаб, ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб), ИЛ-23 (гуселькумаб, рисанкизумаб).

Бремя коморбидностей нарастает на протяжении жизни пациента с псориазом. Сейчас активно обсуждается вопрос накопления влияния заболевания на жизнь пациента, на его здоровье, в целом на курс жизни пациента. Объем накопленного бремени приводит к стойким психосоциальным и личностным расстройствам. И приводит к необратимым изменениям здоровья человека. Более ранняя диагностика подтипа псориаза и своевременное начало фармакотерапии правильно подобранными лекарственными препаратами могут замедлять прогрессирование заболевания, предотвращать социальную изоляцию пациентов. Нельзя не заметить, что современные генно-инженерные лекарственные препараты имеют этическое преимущество для пациентов в том, что пациенты имеют возможность заранее прочитать данные открытых источников и ожидать клиническую эффективность в довольно сжатые сроки по сравнению со стандартной терапией, например, метотрексатом, циклоsporином, ретиноидами. С другой стороны, это не означает, что на пациента, с отягощенным прогрессированием заболевания, полностью перекладывается самостоятельное решение сложных

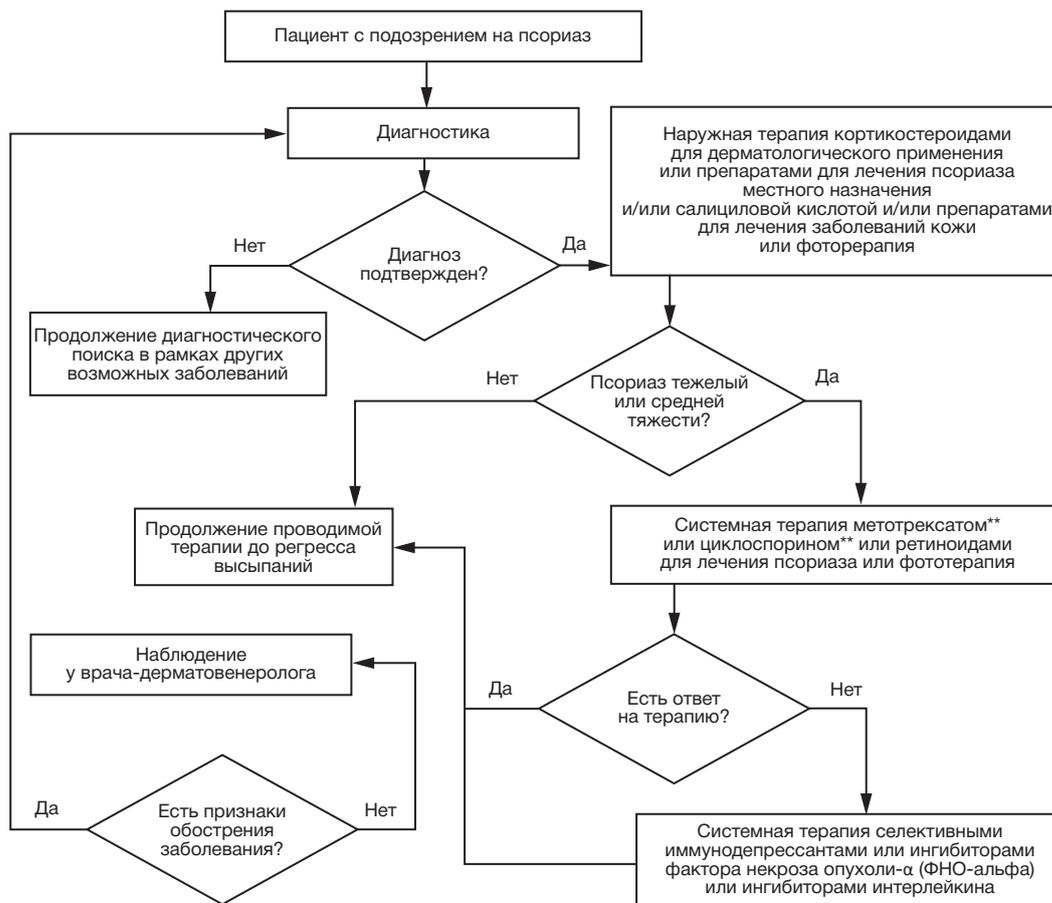


Рис. Алгоритм ведения пациентов с псориазом согласно клиническим рекомендациям в последней редакции (2023 г.)

клинических и этических вопросов, оценка пользы и вреда, безопасности предложенной врачом терапии. Всем клиницистам рекомендовано действовать согласно клиническим рекомендациям, не пропуская очередность и ступенчатость терапии. Прогресс в разработке и регистрации новых препаратов, работающих в короткие временные сроки, поднимает целый пласт этических проблем, связанных с тем, как сбалансировать и защитить данную группу пациентов от возможных рисков, связанных с их повышенной эмоциональной неудовлетворенностью последовательным назначением терапии, при котором генно-инженерные препараты являются «последней надеждой». Еще одной этической проблемой лечения пациентов с псориазом является аспект анонимности и конфиденциальности. Множество работающих пациентов предпочитают не осведомлять работодателя о своем заболевании, что подталкивает их искать самостоятельно самые эффективные методы лечения и обсуждать их назначение с лечащим врачом, минуя закрепленную законодательно ступенчатость терапии.

СИСТЕМНЫЕ ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА

Высокоэффективным препаратом для терапии обыкновенного псориаза, псориазической эритродермии, пустулезного и артропатического псориаза считается метотрексат.

Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан в своей статье анализировали опыт терапии больных псориазом, золотым стандартом системной терапии, препаратом метотрексат

в форме подкожных и внутримышечных инъекций [12]. Представленные результаты применения в терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом препарата метотрексат в виде подкожных инъекций в сравнении с аналогичной схемой использования внутримышечных инъекций метотрексата показали высокую эффективность курса терапии метотрексатом в лечении псориаза и псориазического артрита. Приведённые ими данные о более высокой безопасности, более значимом позитивном влиянии на качество жизни, о лучшей переносимости и более длительной ремиссии, были достигнуты в группе пациентов, получавших подкожные инъекции метотрексата.

Метотрексат (4-амино-10-метил-фолиевая кислота) относится к цитостатическим препаратам и является антагонистом фолиевой кислоты. Именно поэтому в клинической практике данные препараты назначаются совместно. Метотрексат конкурентно ингибирует фермент дигидрофолатредуктазу и некоторые фолатзависимые ферменты, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и, в конечном итоге, подавлению синтеза ДНК и РНК. При этом подавление синтеза нуклеиновых кислот осуществляется во всех делящихся клетках, к которым в организме относятся костный мозг, клетки желудочно-кишечного тракта, клетки печени, иммунной системы и кожи [13]. Метотрексат угнетает продукцию медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, ФНО-α, ИЛ-1β и молекулы адгезии (E-селектин и VCAM-1) и препятствует адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию.

Согласно данным литературы, лечение метотрексатом уменьшало долю ФНО-позитивных CD4+ Т-клеток в периферической крови пациентов с ревматическими заболеваниями, но увеличивало количество ИЛ-10-позитивных Т-клеток [12, 13].

Согласно последним клиническим рекомендациям больных бляшечным псориазом метотрексат рекомендуется назначать при наличии показаний к системной терапии: при резистентности к проводимой наружной терапии, при распространенных высыпаниях средней или тяжелой степени тяжести [14].

Вместе с тем, длительное применение метотрексата, согласно работам Галлямова Ю. А., Асоскова А. В., у больных псориазом и псориатическим артритом в клинической практике позволяет констатировать его эффективность, однако не исключает возможность формирования нежелательных побочных явлений, к которым относят гепатотоксичность, анемию и нейтропению, желудочно-кишечные проявления (тошноту, рвоту, стоматит, потерю аппетита), что снижает комплаентность терапии и ограничивает его применение [15].

Циклоспорин является одним из самых известных препаратов для лечения псориаза, который помимо противовоспалительного действия оказывает еще и цитостатическое действие. Препарат характеризуется малым терапевтическим окном, требует регулярного контроля концентрации креатинина плазмы, поскольку возможно нефротоксическое действие препарата, повышение артериального давления, изменение содержания в крови калия, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз, липидного профиля. Важно, что отмена препарата должна быть постепенной. В виду цитостатического эффекта, иммуносупрессивного эффекта, при лечении циклоспорином повышается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и других злокачественных новообразований, особенно кожи [15].

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

Тофацитиниб стал первым ингибитором янус-киназ, зарегистрированным для лечения бляшечного псориаза и псориатического артрита (ПсА). Эффективность и безопасность тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки в лечении ПсА изучались в двух плацебо-контролируемых исследованиях в целом у 710 больных, не ответивших на лечение стандартными БПВП (ORAL Broaden) или комбинированную терапию БПВП и ингибиторами ФНО- α (ORAL Beyond) [16]. В обоих исследованиях ингибитор янус-киназ применяли в сочетании со стандартными БПВП, чаще всего метотрексатом. В исследовании ORAL Broaden была выделена также группа больных, которые получали адалимумаб. Через 3 мес частота ответа по критериям АКР20 в группах тофацитиниба (50,0–53,0%) достоверно превышала таковую в группе плацебо (28,0%). Сходные результаты были получены при анализе ответа по критериям АКР50 и АКР70. Кроме того, лечение тофацитинибом привело к более значительному улучшению функциональной активности больных, которую оценивали на основании счета HAQ-DI, и снижению числа болезненных и опухших суставов. Преимущество тофацитиниба перед плацебо было отмечено и при оценке эффективности лечения псориаза (частота улучшения по критериям PASI75), энтезита и дактилита, а также спондилита (счет BASDAI). В исследовании ORAL Broaden тофацитиниб по эффективности существенно не отличался от адалимумаба.

ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

ГИБП являются препаратами третьей линии терапии псориаза. Генно-инженерная биологическая терапия показана пациентам с псориазом и псориатическим артритом в следующих случаях:

- 1) При наличии коморбидных, сопутствующих заболеваний, исключающих возможность применения стандартной системной иммуносупрессивной терапии;
- 2) При активном прогрессирующем псориатическом артрите с факторами неблагоприятного прогноза; спондилите высокой активности в сочетании с функциональными нарушениями и неэффективностью стандартной терапии НПВП в терапевтических дозах; полиартрите с наличием эрозий суставов, функциональными нарушениями при неэффективности стандартной терапии; рефрактерным к стандартной терапии множественными энтезитами или дактилитами с функциональными нарушениями;
- 3) При определенных («проблемных») локализациях псориатических элементов (открытые участки кожи, гениталии, ладони и подошвы; выраженная псориатическая ониходистрофия) и значительном снижении качества жизни (индекс DLQI > 15) [12].

В настоящее время ингибиторы фактора некроза опухоли- α , ингибиторы интерлейкина-17, ингибиторы интерлейкина-12/23 и ингибиторы интерлейкина-23 одобрены для лечения псориаза от умеренной до тяжелой степени. Низкомолекулярные ингибиторы, такие как апремиласт и деукуравацитиниб, также одобрены для лечения псориаза [1]. Хотя до сих пор неясно, системные препараты, используемые для лечения псориаза, также оказывают значительное влияние на сопутствующие заболевания, изменяя состояние системного воспаления.

Данные клинических исследований безопасности и эффективности биологических препаратов и низкомолекулярных ингибиторов предоставляют важную информацию для персонализированного подхода к лечению пациентов с псориазом. Примечательно, что лечение ингибиторами интерлейкина-17 связано с новым возникновением или обострением воспалительного заболевания кишечника.

Кроме того, необходимо соблюдать большую осторожность при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли- α у пациентов с псориазом с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью, рассеянным склерозом и злокачественными новообразованиями. Апремиласт может вызывать потерю веса в качестве побочного эффекта, а также оказывать некоторое положительное метаболическое действие [4].

Перед назначением ГИБП и в процессе терапии ГИБП обязательна консультация фтизиатра. На фоне терапии ингибиторами ФНО- α или ингибиторами ИЛ возможна реактивация микобактериальной инфекции с развитием туберкулеза легких и других органов, поскольку отмечается иммуносупрессивное действие препаратов и возможна активация микобактериальной инфекции, риск которой выше при применении ингибиторов ФНО- α [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Самыми назначаемыми являются препараты, ингибирующие эффекторные 17 интерлейкины, такие как нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб, имеющие

одинаковый механизм действия, и препараты, ингибирующие регуляторные 23 интерлейкины, к ним относятся гуселькумаб и рисанкизумаб.

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1k, которое специфически связывается с ИЛ-17А и нейтрализует его, предотвращая его связывание с рецепторами и стимуляцию экспрессии провоспалительных генов [19].

Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении Секукинумаба были: инфекции верхних дыхательных путей, герпес ротовой полости, трихофития стоп, насморк и диарея [23].

Препарат гуселькумаб предназначен для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени тяжести у взрослых, которым показана системная терапия. В виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом гуселькумаб показан для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов с недостаточным ответом или непереносимостью предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. Лекарственный препарат гуселькумаб вводится при псориазе по 100 мг подкожно на 0,4-й неделях и каждые 8 недель в последующем.

Рисанкизумаб является гуманизированным моноклональным антителом подкласса IgG1, которое направлено на ИЛ-23 p19. В клинических исследованиях фазы 3 применения при псориазе из 72 участников с латентным туберкулезом, одновременно получавших рисанкизумаб и надлежащую профилактическую терапию туберкулеза, в ходе исследований, ни у одного не развивалась активная форма туберкулеза (ТБ) за время 61 недели последующего наблюдения на фоне лечения Рисанкизумабом [24]. Из 31 пациента с латентным туберкулезом в исследовании IMMANCE и не получавших профилактическое противотуберкулезное лечение во время исследования — ни у одного пациента не развился активный туберкулез в течение 55 недель лечения Рисанкизумабом [24]. Для оценки безопасности применения рисанкизумаба на протяжении 16 недель были объединены данные исследований с контролем плацебо и с контролем активным препаратом сравнения. Серьезные нежелательные явления возникли у 2,4% пациентов в группе рисанкизумаба по сравнению с 4,0% в группе плацебо, 5,0% в группе Устекинумаба.

Перед началом приема гуселькумаба следует рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе в случае, если отсутствует подтверждение завершения адекватного курса лечения [25]. В клинических исследованиях у 105 субъектов с латентным туберкулезом, которые одновременно получали гуселькумаб и соответствующую профилактическую терапию, не развивалась активная форма туберкулеза в течение среднего периода наблюдения 43 недели.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Активное развитие биотехнологий обеспечило достаточно широкий выбор биологических агентов для лечения псориаза, в связи с чем большое значение приобретает задача оптимального выбора терапии.

В работах Бакулева А. Л., Младова В. В. проводилась оценка эффективности и безопасности биологических

и синтетических лекарственных препаратов на основе методологии NMA (network-meta — analysis) [26]. Целью данного исследования было также определить значение NNT (number needed to treat) и соответствующее ему значение CpR (cost per responder) по критериям PASI 75/90 после 12 недель и одного года терапии для каждого таргетного препарата: адалимумаба, ампремиласта, иксекизумаба, гуселькумаба, инфликсимаба, нетакимаба, секукинумаба, тофацитиниба, устекинумаба, цетролизумаба пэгол, тофацитиниба и этанерцепта.

Стоит отметить, что показатель NNT является показателем эффекта, который отражает число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного дополнительного ожидаемого исхода, положительного или отрицательного, по сравнению с другим препаратом в рассматриваемый промежуток времени. А CpR характеризует затраты на достижение одного ответа на терапию в течение рассматриваемого периода времени и представляет собой результат умножения показателя эффекта на стоимость терапии каким-нибудь лекарственным препаратом у одного пациента.

Проведенный авторами анализ значений NNT и CpR показал, что самой экономически эффективной опцией терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом по критериям PASI 75/90 являлся нетакимаб, как в краткосрочном периоде — 12 недель, так и в долгосрочном периоде — 52 недели [26].

В научно-исследовательской работе Рудаковой А. В. и Толкачевой Д. Г. нетакимаб характеризовался также более высокой клинико-экономической эффективностью по сравнению с другими ГИБП. Включение нетакимаба в практику терапии псориатического артрита повлечет за собой снижение нагрузки на бюджет системы здравоохранения на 21,1% за три года, согласно их аналитке. И даже при сохранении уровня бюджета системы здравоохранения на терапию, число пациентов, которых можно будет пролечить в течение трех лет, увеличится на 26,7% [27].

Согласно данным исследования из ФГБНУ «Научно-исследовательского института ревматологии им. В. А. Насоновой», представлены экономические преимущества секукинумаба в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли и устекинумабом [28].

Целью другой работы было исследование потенциальных возможностей для локализации производства в РФ лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в лекарственной форме лиофилизат. Изучение рынка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител в лиофильной форме, произведенных на территории РФ показало его значительный рост за период с 2016 по 2020 года. В денежном выражении производство увеличилось с 1,997 до 7589 млрд. рублей, что составило 20% и 45% соответственно. В результате анализа было установлено, что по состоянию на март 2022 г. истек срок патентной защиты на следующие международные непатентованные названия: базиликсимаб, инфликсимаб, омализумаб, трастузумаб. Также исследователями был проведен анализ структуры рынка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител и было получено, что все лекарственные препараты на основе моноклональных антител входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, ценообразование которых регулируется государством. Абсолютный объем государственного финансирования лекарственных препаратов на основе моноклональных антител увеличился с 9928 до 16801 млн.

рублей с 2016 по 2020 года [29]. Одним из конечных наблюдений исследователей из Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета МЗ РФ было увеличение продаж в натуральном и денежном выражении локализованных препаратов на основе моноклональных антител в лиофильной форме при значительном остатке потенциала по локализации [29].

Согласно результатам систематического обзора эффективности таргетных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации по показателю PASI 75, т.е. очищению кожи на 75% по сравнению с первоначальным результатом, рисанкизумаб и иксекизумаб продемонстрировали статистически значимое превосходство по сравнению со всеми ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом), малыми молекулами (тофацитинибом, апремиластом) и ингибитором ИЛ-12/23 устекинумабом, в то время как наталимаб и гуселькумаб обладали сопоставимой эффективностью с инфликсимабом и превосходили оставшиеся препараты [30]. Все ингибиторы ФНО α имели сопоставимую эффективность.

В случаях гуселькумаба, иксекизумаба, инфликсимаба, наталимаба, рисанкизумаба и секукинумаба для достижения одного ответа по критерию PASI 75 необходимо пролечить не более двух пациентов, по критерию PASI 90 — не более трех (по верхней границе 95% байесовского доверительного интервала). Как и в большинстве опубликованных ранее исследований, наталимаб характеризовался наименьшими затратами на достижение одного ответа на терапию как за период 12 недель, так и за один год терапии.

По результатам обновленного сетевого метаанализа иИЛ-17 наталимаб и иксекизумаб, а также иИЛ-23 гуселькумаб и рисанкизумаб продемонстрировали высокую эффективность по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения вульгарного псориаза как по доле пациентов, достигших PASI 75, так и по другим

исходам (PASI 90/100, PGA/IGA 0/1, DLQI) после 12 недель терапии [30]. При этом наталимаб характеризовался наименьшей величиной CrP по критериям PASI 75/90 после 12 недель и 52 недель терапии [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы фармакотерапии бляшечного псориаза обусловлена необходимостью постоянного совершенствования подходов к рациональному применению лекарственных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, рекомендациями ВОЗ, что является одним из главных компонентов национальной лекарственной политики. Рациональная фармакотерапия оказывает существенное влияние не только на качество жизни пациента, но и на стоимость лечения, включая затраты со стороны как пациента, так и государства на терапию. А среди современных генно-инженерных лекарственных препаратов, действующих на различные мишени псориаза, нет убедительных данных, подтверждающих эффективность применения различных классов системных препаратов у больных бляшечным псориазом. В таких условиях все большее значение приобретает экономические аспекты рационального использования ресурсов здравоохранения, а фармакоэкономические параметры являются определяющими при выборе тактики лечения больных. Зачастую использование самых доступных, но малоэффективных лекарственных средств вызывает реальный рост дальнейших затрат на лечение больных, а также отодвигает назначение более эффективных, пусть и существенно более дорогостоящих, препаратов.

В связи с этим, изучение клинико-экономических аспектов терапии псориаза является важнейшим составляющим звеном при оказании качественной медицинской помощи пациентам с таким заболеванием, и приобретает все больший интерес в современном медицинском сообществе.

Литература

1. Клинические рекомендации «Псориаз». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/866> (дата обращения 15.12.2023 г.)
2. Федотова В. П., Дюдюна А. Д., Степаненко В. И. Дерматовенерология. Учебное пособие для врачей и врачей-интернов. Изд. 2-е. рус. Днепрпетровск — Киев. Изд-во «Свидлер А. Л.». 2011; 652 с.
3. Всемирный доклад о проблеме псориаза. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> (дата обращения 15.12.2023 г.)
4. Кубанов А. А., Богданова Е. В. «Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг.». Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96(5): 07–18. DOI: 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18
5. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69(5): 729–735.
6. Армстронг А. В., Рид С. Патофизиология, клиническая картина и лечение псориаза: обзор. *Джей Ам Мед Ассоц*. 2020; 323(19): 1945–1960.
7. Рамик Л., Сатор П. Местное лечение вульгарного псориаза. *JDDG: Журнал Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2023; 21: 631–642. DOI: 10.1111/ddg.15042
8. Герасимов В. Б., Хохлов А. Л., Карпов О. И. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. 2005; 1: 14–15.
9. Ohata C, Ohyama B, Katayama E, et al. Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: a single-center experience. *J Dermatol*. 2020; 47(4):405–408. DOI: 10.1111/1346-8138.15247.
10. Hayashida K, Murakami G, Matsuda S, et al. History and profile of diagnosis procedure combination (DPC): development of a real data collection system for acute inpatient care in Japan. *J Epidemiol*. 2021;31(1):1–11. DOI: 10.2188/jea. JE20200288.
11. Довжанский С. И., Утц С. Р. Псориаз или псориагическая болезнь в 2-х ч. Саратов. Изд-во Саратовск. ун-та. 1992;(1): 176 с.; 1992;(1): 96.
12. Зильберберг Н. В., Кашеева Я. В., Киселева Н. В., Кохан М. М. Опыт терапии больных псориазом препаратом метотрексат в форме подкожных и внутримышечных инъекций. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lvrach.ru/2021/11/15438141> (дата обращения 15.12.2023 г.)
13. Наст А., Альтенбург А., Опюстен М. и др. Немецкое руководство S3 по лечению обыкновенного псориаза, адаптированное из EuroGuiDerm. Цели лечения и рекомендации по лечению. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(6):934–1150.
14. Лангенбрух А., Радтке М. А., Якоби А. и др. Качество лечения псориаза в Германии: результаты национального

- исследования здравоохранения «PsoHealth3». Арка Дерматол Рес. 2016;308(6):401–408.
15. Галлямова Ю. А., Асоскова А. В. Метотрексат в дерматологии: от теории к практике. Лечащий Врач. 2021; 5 (24): 46–51.
 16. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567–82.
 17. Инструкция по медицинскому применению препарата Скайризи. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> доступ 01.07.2023. (дата обращения 15.12.2023 г.)
 18. Инструкция по медицинскому применению препарата Гуселькумаб. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> доступ 01.07.2023 (дата обращения 15.12.2023 г.)
 19. Инструкция по медицинскому применению препарата Секукинумаб. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> доступ 01.07.2023. (дата обращения 15.12.2023 г.)
 20. Инструкция по медицинскому применению препарата Нетакимаб. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> доступ 01.07.2023. (дата обращения 15.12.2023 г.)
 21. Инструкция по медицинскому применению препарата Иксекизумаб. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> доступ 01.07.2023. (дата обращения 15.12.2023 г.)
 22. Инструкция по медицинскому применению препарата Адалimumаб. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> доступ 01.07.2023. (дата обращения 15.12.2023 г.)
 23. Perrone V, Losi S, Filippi E, et al. Analysis of the pharmacoutilization of biological drugs in psoriatic arthritis patients: a real-world retrospective study among an Italian population. *Rheumatol Ther.* 2022;9(3):875–890. DOI: 10.1007/s40744-022-00440-1.
 24. Colombo D, Bianchi L, Fabbrocini G, et al. Real-world evidence of biologic treatments in moderate-severe psoriasis in Italy: results of the CANOVA study. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):15166.
 25. Xu C, Teeple A, Wu B, et al. Treatment adherence and persistence of seven commonly prescribed biologics for moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis in a U.S. commercially insured population. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33(4): 2270–2277. DOI: 10.1080/09546634.2021.1950600
 26. Толкачева Д. Г., Соколова В. Д., Младов В. В. Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в РФ. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2019; 4:76–86.
 27. Рудакова А. В., Толкачева Д. Г., Соколова В. Д. Фармакоэкономические аспекты терапии псориатического артрита среднетяжелой и тяжелой степени. 2021;14 (2):7–8.
 28. Синичкин А. А. Точки опоры в принятии решения о назначении генно-инженерных биологических препаратов пациентам с псориатическим артритом. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15(6): 46–50.
 29. Юрченко А. В., Таубэ А. А., Шубникова Е. В. и др. Изучение потенциала российского рынка лекарственных препаратов на основе моноклональных антител. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2022;10(3): 5–11. DOI: 10.30809/phe.3.2022.1.
 30. Соколова В. Д., Саблева Н. А., Младов В. В., Толкачева Д. Г. Эффективность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации: обновление систематического обзора. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15(1): 131–144. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.128.

References

1. Klinicheskiye rekomendatsii «Psoriaz». Available from URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/866> (accessed 15.12.2023). Russian.
2. Fedotova VP, Dyudyuna AD, Stepanenko VI. *Dermatovenerologiya. Uchebnoye posobiye dlya vrachey i vrachey-internov.* Izd. 2-ye. rus. Dnepropetrovsk — Kiyev. Izd-vo «Svidler AL». 2011; 652 s. Russian.
3. Vsemirnyy doklad o probleme psoriaza. Available from URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> (accessed 15.12.2023). Russian.
4. Kubanov AA, Bogdanova Ye V. «Epidemiologiya psoriaza sredi naseleniya starshe trudospobnogo vozrasta i ob'yemy okazyvayemoy spetsializirovannoy meditsinskoj pomoshchi bol'nym psoriazom v Rossiyskoy Federatsii v 2010–2019 g.». *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020; 96(5): 07–18. DOI: 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18
5. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013; 69(5): 729–735.
6. Armstrong AV, Rid S. Patofiziologiya, klinicheskaya kartina i lecheniye psoriaza: obzor. *Dzhey Am Med Assots.* 2020; 323(19): 1945–1960. Russian.
7. Ramik L, Sator P. Mestnoye lecheniye vul'garnogo psoriaza. *JDDG: Zhurnal Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2023; 21: 631–642. DOI: 10.1111/ddg.15042
8. Gerasimov VB, Khokhlov AL, Karpov OI. *Farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya — praktika priyemlyemykh resheniy.* 2005; 1: 14–15. Russian.
9. Ohata C, Ohyama B, Katayama E, et al. Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: a single-center experience. *J Dermatol.* 2020; 47(4):405–408. DOI: 10.1111/1346-8138.15247.
10. Hayashida K, Murakami G, Matsuda S, et al. History and profile of diagnosis procedure combination (DPC): development of a real data collection system for acute inpatient care in Japan. *J Epidemiol.* 2021;31(1):1–11. DOI: 10.2188/jea. JE20200288.
11. Dovzhanskiy SI, Utts SR. Psoriaz ili psoriaticheskaya bolezn' v 2-kh ch. *Saratov. Izd-vo Saratovsk. un-ta.* 1992;(1): 176 s.; 1992;(1): 96. Russian.
12. Zil'berberg NV, Kashcheyeva YaV, Kiseleva NV, Kokhan MM. Opyt terapii bol'nykh psoriazom preparatom metotreksat v forme podkozhnykh i vnutrimyshechnykh in'yektsiy. Available from URL: <https://www.lvrach.ru/2021/11/15438141> (accessed 15.12.2023). Russian.
13. Nast A, Al'tenburg A, Ogyusten M, et al. Nemetskoye rukovodstvo S3 po lecheniyu obyknovennogo psoriaza, adaptirovannoye iz EuroGuiDerm. *Tseli lecheniya i rekomendatsii po lecheniyu. J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(6):934–1150. Russian.
14. Langenbrukh A, Radtke MA, Yakobi A, et al. Kachestvo lecheniya psoriaza v Germanii: rezul'taty natsional'nogo issledovaniya zdравookhraneniya «PsoHealth3». *Arka Dermatol Res.* 2016;308(6):401–408. Russian.
15. Gallyamova YuA, Asoskova AV. Metotreksat v dermatologii: ot teorii k praktike. *Lechashchiy Vrach.* 2021; 5 (24): 46–51. Russian.
16. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: Pooled analysis of two phase 3 studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567–82.
17. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Skayrizi. Available from URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> dostup 01.07.2023. (accessed 15.12.2023). Russian.
18. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Gusel'kumab. Available from URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> dostup 01.07.2023 (accessed 15.12.2023). Russian.
19. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Sekukinumab. Available from URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> dostup 01.07.2023. (accessed 15.12.2023). Russian.

20. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Netakimab. Available from URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> dostup 01.07.2023. (accessed 15.12.2023). Russian.
21. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Ikssekizumab. Available from URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> dostup 01.07.2023. (accessed 15.12.2023). Russian.
22. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Adalimumab. Available from URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default> dostup 01.07.2023. (accessed 15.12.2023). Russian.
23. Perrone V, Losi S, Filippi E, et al. Analysis of the pharmacoutilization of biological drugs in psoriatic arthritis patients: a real-world retrospective study among an Italian population. *Rheumatol Ther.* 2022;9(3):875–890. DOI: 10.1007/s40744-022-00440-1.
24. Colombo D, Bianchi L, Fabbrocini G, et al. Real-world evidence of biologic treatments in moderate-severe psoriasis in Italy: results of the CANOVA study. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):15166.
25. Xu C, Teeple A, Wu B, et al. Treatment adherence and persistence of seven commonly prescribed biologics for moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis in a U.S. commercially insured population. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33(4): 2270–2277. DOI: 10.1080/09546634.2021.1950600
26. Tolkacheva DG, Sokolova VD, Mladov VV. Effektivnost' i bezopasnost' targetnykh lekarstvennykh preparatov v terapii vzroslykh patsiyentov so srednetyazhelym i tyazhelym vul'garnym psoriazom v RF. *Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor.* 2019; 4:76–86. Russian.
27. Rudakova AV, Tolkacheva DG, Sokolova VD. Farmakoekonomicheskiye aspekty terapii psoriaticheskogo artrita srednetyazhelyy i tyazhelyy stepeni. 2021;14 (2):7–8. Russian.
28. Sinichkin AA. Tochki opory v prinyatii resheniya o naznachenii genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov patsiyentam s psoriaticheskim artritom. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15(6): 46–50. Russian.
29. Yurchenko AV, Taube AA, Shubnikova YeV, et al. Izucheniye potentsiala rossiyskogo rynka lekarstvennykh preparatov na osnove monoklonal'nykh antitel. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika.* 2022;10(3): 5–11. DOI: 10.30809/phe.3.2022.1. Russian.
30. Sokolova VD, Sableva NA, Mladov VV, Tolkacheva DG. Effektivnost' targetnykh lekarstvennykh preparatov v terapii vzroslykh patsiyentov so srednetyazhelym i tyazhelym vul'garnym psoriazom v Rossiyskoy Federatsii: obnovleniye sistematskogo obzora. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2022; 15(1): 131–144. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.128. Russian.