

Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2

Корсакова Ю.Л.¹, Годзенко А.А.², Пчелинцева А.О.¹, Григорьева О.Ю.³, Денисов Л.Н.¹, Насонов Е.Л.¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Кафедра ревматологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³Janssen, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;
³121614 Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceuticals
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125522;
³17, Krylatskaya St., Buid. 3, Moscow 121614

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова
yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 09.12.14

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом. Ведущую роль в развитии воспаления при псориазе и ПсА играют Т-хелперы 17-го типа (Th17), поэтому в настоящее время активно исследуются различные генно-инженерные биологические препараты, влияющие на интерлейкины (ИЛ) 17 и 23. Для оценки эффективности и переносимости лечения устекинумабом (УСТ) больных ПсА были проведены рандомизированные плацебоконтролируемые исследования III фазы PSUMMIT 1 (NCT01009086, EudraCT 2009-012264-14) и PSUMMIT 2 (NCT01077362, EudraCT 2009-012265-60).

Материал и методы. В исследовании PSUMMIT 1 принимали участие 152 российских больных активным ПсА (≥ 5 болезненных и ≥ 5 припухших суставов, уровень С-реактивного белка ≥ 3 мг/л), которых случайным образом (методом динамической централизованной рандомизации на основе алгоритма системы интерактивного голосового ответа) распределили в три группы (соотношение 1:1:1): больные 1-й группы получали подкожно 45 мг УСТ, 2-й группы — 90 мг УСТ, 3-й группы — плацебо (ПЛ) исходно, через 4 нед и далее каждые 12 нед. Через 16 нед больным с уменьшением менее чем на 5% числа болезненных и припухших суставов назначали 45 мг УСТ (если они принадлежали к группе ПЛ) или 90 мг УСТ (если они принадлежали к группе 45 мг УСТ). Пациентам, получавшим ПЛ, вводили 45 мг УСТ на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. Длительность лечения составила 2 года. Ответ на терапию оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). В исследовании PSUMMIT 2 были включены 40 российских больных, принимавших ранее или в настоящее время базисные противовоспалительные препараты и/или нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы фактора некроза опухоли α . Больные были рандомизированы в группы, получавшие УСТ 45 или 90 мг либо ПЛ исходно и на 4-й неделе; затем — 1 раз в 12 нед. Последнюю дозу УСТ вводили на 40-й неделе. Наблюдение продолжалось до 60-й недели.

Результаты и обсуждение. В исследовании PSUMMIT 1 через 24 нед УСТ в дозах 45 и 90 мг достоверно чаще обеспечивал 20% улучшение по критериям ACR, чем ПЛ (39,2; 44,0 и 15,7% соответственно; $p < 0,01$); ответ на лечение сохранялся до 52-й недели. В исследовании PSUMMIT 2 через 24 нед 20% улучшение по критериям ACR на фоне лечения УСТ в дозах 45 и 90 мг отмечалось значительно чаще, чем в группе ПЛ (64,3; 57,1 и 16,7% соответственно; $p < 0,01$); ответ на лечение сохранялся до 52-й недели. Среди 150 больных из России в исследовании PSUMMIT 1, получавших УСТ в среднем в течение 45,1 нед, неблагоприятные реакции (НР) наблюдались у 62 (41,3%), серьезные НР — у 6 (4,0%). Среди 40 больных ПсА, принимавших участие в исследовании PSUMMIT 2 в России, всего НР наблюдались у 25 (62,5%), причем серьезных НР не было.

Заключение. Результаты исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в российской популяции указывают, что лечение УСТ способствовало достоверному уменьшению выраженности симптомов ПсА и характеризовалось хорошей переносимостью.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; устекинумаб.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Годзенко АА, Пчелинцева АО и др. Результаты лечения устекинумабом больных псориатическим артритом в Российской Федерации по данным исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):125–133.

RESULTS OF USTEKINUMAB TREATMENT IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION ACCORDING TO THE DATA OF PSUMMIT 1 AND PSUMMIT 2 Korsakova Yu.L.¹, Godzenko A.A.², Pchelintseva A.O.¹, Grigoryeva O.Yu.³, Denisov L.N.¹, Nasonov E.L.¹

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of the joints, vertebral column, and entesises, which is associated with psoriasis. T helper type 17 cells (Th-17) play a leading role in the development of inflammation in psoriasis and PsA so different biologicals affecting interleukins (IL) 17 and 23 are being intensively investigated. Randomized, placebo-controlled Phase III PSUMMIT 1 (NCT01009086, EudraCT 2009-012264-14) and PSUMMIT 2 (NCT01077362, EudraCT 2009-012265-60) studies were undertaken to evaluate the efficiency and tolerability of ustekinumab (UST) treatment in PsA patients.

Subjects and methods. The PSUMMIT 1 study covered 152 Russian patients with active PsA (≥ 5 tender and ≥ 5 swollen joints; C-reactive protein ≥ 3 mg/l) who were randomly (using the dynamic centralized randomization method on the basis of an interactive voice response algorithm) divided into three groups (at a 1:1:1 ratio): 1) subcutaneous UST 45 mg; 2) UST 90 mg; 3) placebo (PL) at baseline, 4 weeks later, and then every 12 weeks). After 16 weeks the patients showing a less than 5% reduction in the number of tender and swollen joints were given UST 45 mg (if they belonged to the PL group) or 90 mg (if they were in the UST 45-mg group). The PL-receiving patients were given UST 45 mg at weeks 24 and 28 and then every 12 weeks. The treatment duration was 2 years. A therapeutic response was estimated by the American College of Rheumatology (ACR) response criteria. The PSUMMIT 2 study enrolled 40 Russian patients who had previously received or were currently receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor- α inhibitors. The patients were randomized to

the groups of those receiving UST 45 mg or 90 mg or PL at baseline and at week 4, then once every 12 weeks. The last dose of UST was given at week 40. The follow-up lasted until week 60.

Results and discussion. In the PSUMMIT 1 study, 24-week administration of UST 45 mg and 90 mg significantly more frequently ensured a 20% improvement according to the ACR criteria than that of PL (39.2; 44.0, and 15.7%, respectively; $p < 0.01$); the therapeutic response persisted until week 52. In the PSUMMIT 2, following 24 weeks, the UST 45-mg and 90-mg groups considerably more often showed a 20% improvement according to the ACR criteria than the PL group (64.3, 57.1, and 16.7%, respectively; $p < 0.01$); the therapeutic response persisted until week 52. Among 150 Russian patients taking UST, on the average, for 45.1 weeks in the PSUMMIT 1 study, 62 (41.3%) were observed to have adverse events (AE) that were serious in 6 (4.0%). Among 40 PsA patients who participated in the PSUMMIT 2 study in Russia, AEs were seen in a total of 25 (62.5%) patients, serious AEs being absent.

Conclusion. The results of the PSUMMIT 1 and PSUMMIT studies in the Russian population indicated that UST treatment contributed to a significant reduction of PS symptoms and exhibited a good tolerability.

Key words: psoriasis; psoriatic arthritis; ustekinumab.

For reference: Korsakova YuL, Godzenko AA, Pchelintseva AO, et al. Results of ustekinumab treatment in patients with psoriatic arthritis in the Russian Federation according to the data of PSUMMIT 1 and PSUMMIT 2. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):125–133.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-125-133>

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом, входящее в группу спондилоартритов (СпА). Поражение кожи и опорно-двигательного аппарата приводит к значительному снижению качества жизни больных ПсА и потере трудоспособности. Такие больные нуждаются в эффективном лечении, которое должно облегчать физический и психологический дискомфорт.

Прогресс в понимании патогенеза псориаза и ПсА, в том числе роли Т-клеток и цитокинов, имел решающее значение для развития биологической терапии. Полученные в современных исследованиях данные убедительно свидетельствуют об участии интерлейкина 17 (ИЛ17) и ИЛ23 в патогенезе СпА, включая ПсА [1]. Ведущую роль в развитии воспаления при псориазе и ПсА играют Т-хелперы 17-го типа (Th17), поэтому в настоящее время активно исследуются различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), влияющие на ИЛ17 и ИЛ23 [2–7].

Устекинумаб (УСТ) относится к новому классу ГИБП. Он обладает селективным воздействием на ИЛ12 и ИЛ23, специфически связываясь с общей для них субъединицей p40. УСТ представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса иммуноглобулина G1 каппа (IgG1κ). Нарушения регуляции ИЛ12 и ИЛ23 лежат в основе множества иммунных заболеваний, включая ПсА, а связывание УСТ с общей субъединицей ИЛ12/23p40 может эффективно влиять на течение ПсА.

Эффективность и безопасность УСТ изучались в крупных международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ) при псориазе. Поскольку в ранее проведенных исследованиях PHOENIX 1 и PHOENIX 2 [4, 5] системного изучения влияния УСТ на ПсА предусмотрено не было, для оценки этого влияния было проведено РПКИ II фазы C0743T10 [7]. В нем изучалась эффективность препарата УСТ в дозе 90 мг у 146 больных ПсА, которым без достаточного эффекта проводилось стандартное лечение с использованием метотрексата (МТ), глюкокортикоидов (ГК) и/или ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα). УСТ в большей степени, чем плацебо (ПЛ), снижал выраженность симптомов и повышал качество жизни у больных ПсА. Позднее были проведены РПКИ III фазы PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 (Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trials of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis) [8, 9]. Характеристика этих трех исследований приведена в табл. 1.

Исследование PSUMMIT 1

PSUMMIT 1 – РПКИ III фазы, проведенное в 104 клинических центрах 14 стран. В исследование были включены взрослые больные ПсА, у которых сохранялась высокая активность заболевания, несмотря на проводимую терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в течение 3 мес и более, либо нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение 4 нед и более, либо их комбинацией, или имеющие непереносимость данных видов терапии. Активным считался ПсА при наличии ≥ 5 болезненных (из 68) и ≥ 5 припухших суставов (из 66), уровня С-реактивного белка (СРБ) ≥ 3 мг/л (верхняя граница нормы 10 мг/л) и бляшечного псориаза при осмотре или в анамнезе.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на три группы: первая получала подкожно 45 мг УСТ, вторая – 90 мг УСТ, третья – ПЛ исходно, через 4 нед и далее каждые 12 нед. Через 16 нед больных с уменьшением ЧБС и ЧПС менее чем на 5% считали преждевременно выбывшими и назначали 45 мг УСТ (если они принадлежали к группе ПЛ) или 90 мг УСТ (если они принадлежали к группе 45 мг УСТ). Больным, получавшим 90 мг УСТ, продолжали маскированное введение препарата. Пациентам, получавшим ПЛ и не выбывшим из исследования, УСТ вводился по 45 мг на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. В группе УСТ пациенты на 20-й и 24-й неделях получали только инъекции ПЛ для сохранения маскирования. Сопутствующую терапию продолжали до 52-й недели.

Оценка эффективности терапии (PSUMMIT 1)

Эффективность лечения оценивали по критериям ACR и индексу DAS28, определявшемуся с использованием уровня СРБ (DAS28-СРБ). Тяжесть псориаза оценивали на основании индекса PASI у пациентов с псориазом, исходно пораженным $\geq 3\%$ площади тела. Также для оценки функционального статуса использовался индекс HAQ [10]. Оценивали дактилит 20 пальцев кистей и стоп по шкале от 0 до 3 баллов (0 – нет дактилита, 3 – тяжелый дактилит). Болезненность энтезисов изучалась по 15 областям (0 – отсутствие, 1 – наличие) с использованием модифицированного для ПсА Маастрихтского индекса анкилозирующего спондилита и энтезита (MASES). Активность СпА оценивали с помощью Батского индекса активности анкилозирующего спондилита (Bath ankylosing spondylitis disease activity index – BASDAI), который применяется при анкилозирующем спондилите (АС), но еще не одобрен для ПсА [11]. Основным показателем эффективности была доля пациентов с улучшением не менее чем на 20% по критериям ACR (ACR20) через 24 нед. Дополнительными показателями эффективности были число пациентов с улучшением

Таблица 1 Характеристика клинических исследований УСТ при ПсА

Исследования	Число больных	Доза	Результаты	Источник
Фаза II C0743T10	146	Больные ПсА получали УСТ по 90 и 63 мг еженедельно в течение 4 нед и ПЛ на 12-й и 16-й неделях или ПЛ еженедельно в течение первых 4 нед и УСТ по 63 мг на 12-й и 16-й неделях. Длительность наблюдения составила 36 нед	К 12 нед 20% улучшения по критериям ACR достигли 42% больных, получавших УСТ, и 14% получавших ПЛ. 50% и 70% улучшение по критериям ACR наблюдалось у 25 и 11% больных, получавших УСТ, 5 и 0% получавших ПЛ соответственно	[7]
Фаза III PSUMMIT 1	615	1-я группа получала подкожно 45 мг УСТ, 2-я – 90 мг УСТ, 3-я – ПЛ исходно, через 4 нед и далее каждые 12 нед. Через 16 нед больным с уменьшением ЧБС и ЧПС менее чем на 5% назначали 45 мг УСТ (если они принадлежали к группе ПЛ) или 90 мг УСТ (если они принадлежали к группе 45 мг УСТ). Пациентам, получавшим ПЛ, УСТ 45 мг вводили на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. Длительность лечения составила 2 года	Через 24 нед 20% улучшения по критериям ACR достигли 42,4% получавших УСТ по 45 мг и 49,5% в группе УСТ 90 мг, а в группе ПЛ – 22,8% ($p<0,0001$); ответ на лечение сохранялся до 52-й недели	[8]
Фаза III PSUMMIT 2	312	Больные получали УСТ по 45 или 90 мг либо ПЛ исходно и на 4-й неделе, затем – 1 раз в 12 нед. Последняя доза УСТ – на 40-й неделе. Наблюдение – до 60-й недели	Через 24 нед 20% улучшения по критериям ACR достигли 43,7% получавших УСТ по 45 мг и 43,8% получавших 90 мг, а в группе ПЛ – 20,2% ($p<0,001$). При назначении УСТ 50% улучшение по критериям ACR и 75% улучшение по индексу PASI отмечалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ. Эффект лечения сохранялся в течение 52 нед	[9]

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ACR – Американская коллегия ревматологов, PASI – индекс распространенности и тяжести псориаза.

по индексу PASI по крайней мере на 75%, улучшением по критериям ACR не менее чем на 50% (ACR50) и на 70% (ACR70) через 24 нед.

Статистический анализ. Для каждого оцениваемого показателя сначала выполнялось сравнение между общей группой, получавшей УСТ, и группой ПЛ. Если при данном сравнении уровень значимости превышал границу 0,05, проводилось попарное сравнение между каждыми двумя из трех групп. Для заполнения утраченных показателей применялся метод переноса данных последнего наблюдения при наличии хотя бы одного критерия ACR. Пациенты, вышедшие из исследования или имевшие пропущенные данные до 24-й недели, считались не ответившими на лечение по большинству дополнительных оцениваемых показателей на 24-й неделе. При сравнении результатов лечения через 24 нед использовали критерий Кокрана–Мантеля–Хэнзеля для качественных показателей и дисперсионный анализ ван дер Вардена (т. е. ранговый анализ на основании нормального распределения [12]) для непрерывных переменных. В ходе статистического анализа данные о безопасности терапии у всех пациентов, хотя бы один раз принимавших исследуемый препарат, были суммированы.

В Российской Федерации были рандомизированы 152 больных, соответствовавших всем критериям включения в исследование и не имевших критериев исключения. Среди них было 69 (45,4%) мужчин и 83 (54,6%) женщины, средний возраст которых составил $45,9 \pm 14,5$ года в группе ПЛ, $45,4 \pm 10,1$ года в группе УСТ 45 мг и $46,1 \pm 10,6$ года в группе УСТ 90 мг (табл. 2). Средняя длительность ПсА в этих группах составляла соответственно $5,5 \pm 6,4$; $3,9 \pm 3,6$; $6,0 \pm 5,6$ года. В большинстве случаев наблюдалось сочетание спондилита с периферическим артритом [в трех группах – 83 (54,6%) больных]. Более чем у трети пациентов был выявлен дактилит одного или более пальцев, у 111 (73,02%) наблюдались энтезиты. У больных со спондилитом уровень BASDAI соответствовал высокой активности АС: в группе ПЛ он составлял в среднем $6,1 \pm 1,9$, в группе УСТ 45 мг – $7,1 \pm 1,6$, в группе УСТ 90 мг – $6,9 \pm 1,3$. Сред-

ний уровень СРБ составил соответственно $18,2 \pm 20,2$; $22,4 \pm 24,6$ и $23,9 \pm 20,9$ мг/л. Распространенность поражения кожи у 116 (76,3%) больных была $\geq 3\%$. МТ принимали 63 (41,4%) больных.

Результаты лечения устекинумабом в Российской Федерации (PSUMMIT 1)

Через 24 нед на фоне лечения УСТ по 45 и 90 мг значительно большая часть больных достигли АCR20, чем в группе ПЛ, – соответственно 20 (39%), 22 (44%) и 8 (16%), $p<0,01$ (табл. 3). АCR50 отмечалось соответственно у 13 (25%), 11 (22%) и 1 (2%) больного ($p<0,01$). АCR70 было достигнуто соответственно у 5 (10%), 5 (10%) и 1 (2%) больного.

Число пациентов, достигших существенного улучшения по критериям ACR, продолжало возрастать с 24-й по 52-ю неделю. 35 (73%) больных группы ПЛ, начавших получать УСТ с 24-й недели, к 52-й неделе продемонстрировали 20%, 17 (35,4%) – 50% и 8 (16,7%) 70% ответ по критериям ACR (табл. 4).

Согласно опубликованным данным по PSUMMIT 1, у больных ПсА, получавших МТ, АCR20 через 24 нед отмечалось несколько реже, но эти различия не были статистически достоверны [13].

Исходно диагностированный дактилит на фоне лечения УСТ в дозах 45 и 90 мг и ПЛ сохранялся через 24 нед соответственно у 14 (56%; $p=0,024$), 6 (33%; $p<0,01$) и 16 (89%) (табл. 5). При этом счет дактилита уменьшился на $-75,0$ [–100,0; –33,3]%, $-100,0$ [–100,0; –25,0] ($p<0,001$) и $0,0$ [0,0; 36,4] соответственно.

Динамика проявлений энтезита у пациентов, получавших УСТ (число больных с энтезитами и индекс MASES), через 24 нед была сопоставима с группой ПЛ (см. табл. 5). Среди пациентов с исходно диагностированным спондилитом на фоне лечения УСТ в дозе 45 и 90 мг и ПЛ уменьшение BASDAI не менее чем на 20% отмечалось соответственно в 12 (48%; $p=0,047$), 12 (48%; $p=0,067$) и 6 (21%) случаях (см. табл. 5). Индекс PASI снизился на 75% и более в группе ПЛ у 10 (27,0%) больных,

Таблица 2 Характеристика пациентов, рандомизированных в Российской Федерации (PSUMMIT 1)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число больных	51	51	50
Возраст, годы, M±SD	45,9±14,5	45,4±10,1	46,1±10,6
Пол, n (%):			
мужчины	23 (45,1)	24 (47,1)	22 (44,0)
женщины	28 (54,9)	27 (52,9)	28 (56,0)
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	27,7±5,8	28,8±6,4	28,4±5,7
Клинические варианты ПсА, n (%):			
дистальный артрит	2 (3,9)	1 (2,0)	6 (12,0)
мутилирующий артрит	0	1 (2,0)	1 (2,0)
асимметричный артрит	4 (7,8)	9 (17,6)	5 (10,0)
полиартрит серонегативный	13 (25,5)	14 (27,5)	13 (26,0)
спондилит с периферическим артритом	32 (62,7)	26 (51,0)	25 (50,0)
Длительность течения ПсА, годы, M±SD	5,5±6,4	3,9±3,6	6,0±5,6
Длительность течения псориаза, годы, M±SD	14,6±11,6	12,9±9,7	16,8±10,9
ЧПС (0–66), M±SD	14,4±10,5	12,0±7,8	13,1±8,4
ЧБС (0–68), M±SD	25,0±15,4	23,4±14,8	25,2±14,3
DAS28, M±SD	5,2±1,2	5,2±0,9	5,3±1,1
Число больных с дактилитами, n (%)	19 (37,3)	25 (49,0)	19 (38,0)
Счет дактилитов (1–60), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [3,0; 13,0]	4,0 [2,0; 11,0]	5,0 [2,0; 11,0]
Число больных с энтезитами, n (%)	38 (74,5)	36 (70,6)	37 (74,0)
Индекс энтезита MASES (1–15), M±SD	4,9±4,3	5,2±3,3	5,9±3,5
BASDAI, M±SD	6,1±1,9	7,1±1,6	6,9±1,3
Число больных с распространенностью поражения кожи ≥3%, n (%)	37 (72,5)	43 (84,3)	36 (72,0)
Число больных, принимающих МТ, n (%)	21 (41,2)	16 (31,4)	26 (52,0)
Оценка пациентом боли по ВАШ, см, M±SD	5,8±1,8	6,5±2,1	6,6±1,8
Общая оценка пациентом активности заболевания по ВАШ, см, M±SD	6,1±1,8	6,7±1,8	6,8±1,6
Общая оценка врачом активности заболевания по ВАШ, см, M±SD	5,7±1,7	5,8±1,6	6,4±1,5
Индекс HAQ, M±SD	1,32±0,595	1,48±0,567	1,53±0,641
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	11,6 [5,6; 25,7]	14,6 [6,7; 27,5]	17,2 [8,5; 34,7]

Примечание. M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

в группе УСТ в дозе 45 мг у 36 (83,7%; $p < 0,001$) и в группе УСТ 90 мг – у 31 (86,1%; $p < 0,001$).

Через 52 нед в группе, получавшей в течение 24 нед ПЛ, а затем – УСТ в дозе 45 мг, число больных, имевших дактилит одного или более пальцев, составило 8 (44,4%) из 18, в группе УСТ 45 мг – 9 (36,0%) из 25, в группе 90 мг – 5 (27,8%) из 18, а счет дактилита значительно уменьшился по сравнению с исходным уровнем во всех трех группах (табл. 6).

Через 24 нед среди больных с исходным поражением ≥3% кожи на фоне лечения УСТ уменьшение PASI на 75 и 90% отмечалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ ($p < 0,001$), а также на 90% по сравнению с ис-

ходным значением ($p < 0,001$; см. табл. 5). Через 52 нед у 82 (71,9%) из 114 получавших УСТ пациентов PASI уменьшился не менее чем на 75% и у 59 (51,7%) из 114 – на 90% и более (см. табл. 6).

Исследование PSUMMIT 2

В многоцентровое РПКИ III фазы PSUMMIT 2 включались пациенты с активным ПсА, в том числе ранее получавшие ингибиторы ФНО α . В России в исследование включены 40 больных. Анализировались те же показатели, что и в исследовании PSUMMIT 1.

Таблица 3 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 24 нед (PSUMMIT 1), n (%)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	51	51	50
ACR20	8 (15,7)	20 (39,2)	22 (44,0)
ACR50	1 (2,0)	13 (25,5)	11 (22,0)
ACR70	1 (2,0)	5 (9,8)	5 (10,0)

Таблица 4 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 52 нед (PSUMMIT 1), n (%)

Показатель	ПЛ →	УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	49	51	50
ACR20	35 (72,9)	31 (63,3)	29 (60,4)
ACR50	17 (35,4)	19 (38,8)	18 (37,5)
ACR70	8 (16,7)	12 (24,5)	7 (14,6)

Примечание. * – больные, прервавшие лечение УСТ, исключены из оценки эффективности (в табл. 4, 6, 9, 11, 13).

Таблица 5 Сравнение эффективности УСТ и ПЛ через 24 нед (PSUMMIT 1)

Показатель	ПЛ (n=51)	УСТ 45 мг (n=51)	p по сравнению с ПЛ	УСТ 90 мг (n=60)	p по сравнению с ПЛ
Число больных с дактилитом исходно	18	25		19	
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 24-й неделе ^a , n (%)	16 (88,9)	14 (56,0)	0,024	6 (33,3)	<0,001
Изменение счета дактилитов по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0,0; 36,4]	-75,0 [-100,0; -33,3]	<0,001	-100,0 [-100,0; -25,0]	<0,001
Число больных с энтезитом исходно	35	35		35	
Число больных с энтезитами на 24-й неделе ^b , n (%)	31 (83,8)	24 (66,7)	0,096	25 (69,4)	0,122
Изменение индекса энтезита (MASSES) по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [-66,7; 0,00]	-35,7 [-100,0; 0,0]	0,166	-36,9 [-100,0; 0,00]	0,267
Уменьшение BASDAI ^c , n (%):					
на 20%	6 (21,4)	12 (48,0)	0,047	12 (48,0)	0,067
на 50%	4 (14,3)	6 (24,0)	0,381	9 (36,0)	0,079
на 70%	0	4 (16,0)		3 (12,0)	
PASI ^d , Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,9 [2,9; 24,5] (n=36)	1,6 [0,3; 4,0] (n=43)		1,0 [0,2; 2,5] (n=35)	
Уменьшение PASI, n (%):					
на 50%	4 (11,1)	33 (76,7)	<0,001	26 (76,5)	<0,001
на 75%	10 (27,0)	36 (83,7)	<0,001	31 (86,1)	<0,001
на 90%	1 (2,7)	22 (51,2)	<0,001	18 (50,0)	<0,001
на 100%	0	7 (16,3)	0,011	8 (22,2)	0,003

Примечание. ^a – у пациентов с дактилитом ≥1 пальца исходно; ^b – у пациентов со значением MASSES ≥1 исходно; ^c – оценивался у пациентов со спондилитом и поражением периферических суставов исходно; ^d – у пациентов с псориазом ≥3% площади тела исходно (здесь и в табл. 10).

В исследование были включены больные ПсА, которые принимали ранее или в настоящее время БПВП и/или НПВП и которые ранее могли получать ингибиторы ФНОα. Больные были рандомизированы в группы, получавшие УСТ по 45 и 90 мг или ПЛ подкожно исходно и на 4-й неделе, затем один раз в 12 нед, последняя доза вводилась на 40-й неделе. Пациентам, получавшим ПЛ, через 24 нед его заменяли на УСТ, который вводился на 24-й и 28-й неделях, а затем 1 раз в 12 нед. Наблюдение за пациентами в целях контроля эффективности продолжалось до 52-й недели, а в целях контроля безопасности – до 60-й недели.

В число 40 рандомизированных больных входили 25 мужчин и 15 женщин, средний возраст которых составлял

в группе ПЛ 50,5±6,3 года, в группе УСТ 45 мг – 47,3±10,6 года и в группе УСТ 90 мг – 41,8±14,8 года. Среди них были пациенты с различными клиническими вариантами ПсА: 1 (2,5%) больной с мутилирующим артритом, 10 (25%) – с асимметричным артритом, 14 (35%) – с полиартритом, серонегативным по ревматоидному фактору, и 15 (37,5%) – с поражением осевого скелета и периферическим артритом (табл. 7). Исходно у 15 (37,5%) больных был выявлен дактилит и у 24 (60%) – энтезит. У большинства больных – 35 (87,5%) – псориазом было поражено ≥3% кожи.

После 24 нед лечения у больных, получавших УСТ в дозе 45 и 90 мг, улучшение ACR20 наблюдалось значительно чаще, чем в группе ПЛ, – соответственно у 9 (64%),

Таблица 6 Динамика показателей дактилита, энтезита и PASI через 52 нед после начала терапии (PSUMMIT 1)

Показатель	ПЛ →		УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	49	51	51	50
Число больных с дактилитом исходно	18	25	25	19
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 52-й неделе, n (%)	8 (44,4)	9 (36,0)	9 (36,0)	5 (27,8)
Изменение тяжести дактилита по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-100,0 [-100,0; -12,8]	-100,0 [-100,0; -25,0]	-100,0 [-100,0; -25,0]	-100,0 [-100,0; -63,6]
Число больных с энтезитом исходно, n	35	35	35	35
Число больных с энтезитами на 52-й неделе, n	13 (37,1)	20 (57,1)	20 (57,1)	20 (57,1)
Изменение индекса энтезита (MASSES) по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-100,0 [-100,0; -33,3]	-66,7 [-100,0; -20,0]	-66,7 [-100,0; -20,0]	-66,7 [-100,0; 0,0]
Число больных с поражением кожи ≥3% исходно, n	35	43	43	36
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,8 [0,0; 3,6]	1,2 [0,3; 3,0]	1,2 [0,3; 3,0]	0,3 [0,0; 2,1]
Уменьшение PASI, n (%):				
на 50%	30 (85,7)	36 (87,8)	36 (87,8)	33 (94,3)
на 75%	25 (71,4)	30 (73,2)	30 (73,2)	27 (77,1)
на 90%	16 (45,7)	23 (56,1)	23 (56,1)	20 (57,1)
на 100%	11 (31,4)	7 (17,1)	7 (17,1)	15 (42,9)

Таблица 7 Характеристика пациентов, рандомизированных в Российской Федерации (PSUMMIT 2)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число больных	12	14	14
Возраст, годы, M±SD	50,5±6,3	47,3±10,6	41,8±14,8
Пол, n (%):			
мужчины	7 (58,3)	7 (50,0)	11 (78,6)
женщины	5 (41,7)	7 (50,0)	3 (21,4)
Длительность течения ПсА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,9 [1,4; 4,59]	4,9 [3,3; 6,3]	0,9 [0,7; 2,1]
Длительность течения псориаза, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [3,9; 17,3]	5,8 [4,3; 24,6]	3,3 [1,2; 11,2]
Индекс массы тела, кг/м ² , M±SD	33,2±7,9	29,2±5,3	26,6±5,40
Клинические варианты ПсА, n (%):			
дистальный артрит	0	0	0
мутилирующий артрит	0	1 (7,1)	0
асимметричный артрит	3 (25,0)	2 (14,3)	5 (35,7)
полиартрит серонегативный	4 (33,3)	5 (35,7)	5 (35,7)
спондилит с периферическим артритом	5 (41,7)	6 (42,9)	4 (28,6)
ЧПС(0–66), M±SD	9,0±5,4	14,1±9,2	11,2±7,5
ЧБС(0–68), M±SD	17,7±12,6	22,7±11,7	16,9±11,7
DAS28, M±SD	5,2±1,2	5,4±1,3	4,8±1,4
Число больных с дактилитами, n (%)	4 (33,3)	5 (35,7)	6 (42,9)
Счет дактилитов (1–60), M±SD	2,5±1,9	15,4±14,4	4,8±4,1
Число больных с энтезитами, n (%)	8 (66,7)	9 (64,3)	7 (50,0)
Индекс энтезита MASES (1–15), M±SD	3,6±3,2	4,2±3,1	5,6±4,8
BASDAI, M±SD	7,3±1,8	7,5±1,3	7,1±1,7
Процент поражения кожи псориазом, M±SD	23,0±17,9	33,2±31,4	27,4±25,5
Число больных с поражением 3% кожи, n (%)	10 (83,3)	12 (85,7)	13 (92,9)
PASI, M±SD	15,5±11,8	21,2±16,2	15,2±10,2
Число больных, принимающих МТ, n (%)	7 (58,3)	10 (71,4)	9 (64,3)
Оценка пациентом боли по ВАШ, см, M±SD	6,7±2,1	7,1±1,4	5,8±2,2
Общая оценка пациентом активности заболевания по ВАШ, см, M±SD	7,1±1,7	6,6±1,4	5,8±2,1
Общая оценка врачом активности заболевания по ВАШ, см, M±SD	5,8±0,9	6,2±1,4	5,5±1,6
Индекс HAQ, M±SD	1,7±0,7	1,4±0,5	1,2±0,5
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	16,8 [5,9; 29,3]	19,4 [2,6; 48,2]	10,4 [2,8; 75,9]

8 (57%) и 2 (17%). ACR50 отмечалось у 4 (29%), 5 (36%) и 1 (8%) больного, ACR70 — у 1 (7%), 2 (14%) и 1 (8%) соответственно (табл. 8).

За период с 24-й по 52-ю неделю лечения увеличилось число больных с ответом по ACR20/50/70 (табл. 9). При этом у значительной доли больных во всех трех группах отмечалось ACR50: в группе, которая получала в течение 24 нед ПЛ, а с 24-й недели — УСТ 45 мг, — у 6 (50,0%) больных, в группе УСТ 45 мг — у 9 (69,2%), УСТ 90 мг — у 8 (61,5%).

Среди 15 больных, имевших дактилит одного и более пальцев, в течение 24 нед динамика его проявлений на фоне лечения УСТ и ПЛ существенно не различалась,

а через 52 нед дактилит был выявлен всего у 3 больных (1 из 5 в группе УСТ 45 мг и 2 из 6 в группе УСТ 90 мг; табл. 10, 11). Изменение в течение 24 нед счета дактилита по сравнению с исходным уровнем, выраженное в процентах, в группах УСТ было незначительно более выраженным, чем в группе ПЛ ($p>0,05$). Через 52 нед данный показатель в группе ПЛ→УСТ 45 мг уменьшился на 100,0±0,0%, в группе УСТ 45 мг — на 91,9±18,1% и в группе УСТ 90 мг — на 54,2±74,9%. Среди больных с сопутствующим спондилитом через 24 нед снижение BASDAI на 20% наблюдалось в группе ПЛ у 3 (75,0%), в группах УСТ 45 и 90 мг — у 5 (83,3%) и 1 (33,3%) больного соответственно.

Таблица 8 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 24 нед (PSUMMIT 2), n (%)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	12	14	14
ACR20	2 (16,7)	9 (64,3)	8 (57,1)
ACR50	1 (8,3)	4 (28,6)	5 (35,7)
ACR70	1 (8,3)	1 (7,1)	2 (14,3)

Таблица 9 Оценка эффективности лечения по критериям ACR через 52 нед (PSUMMIT 2), n (%)

Показатель	ПЛ → УСТ 45 мг*	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	12	14	14
ACR20	11 (91,7)	10 (76,9)	11 (84,6)
ACR50	6 (50,0)	9 (69,2)	8 (61,5)
ACR70	2 (16,7)	4 (30,8)	7 (53,8)

Таблица 10 Сравнение эффективности УСТ и ПЛ через 24 нед (PSUMMIT 2)

Показатель	ПЛ	УСТ 45 мг	р по сравнению с ПЛ	УСТ 90 мг	р по сравнению с ПЛ
Число пациентов с дактилитом ^а исходно	4	5		6	
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 24-й неделе	3 (75,0)	3 (60,0)	0,739	2 (40,0)	0,370
Изменение тяжести дактилита по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-30,0 [-80,0; 0,0]	-59,5 [-100,0; 0,0]	0,875	-100,0 [-100,0; -50,0]	0,682
Число пациентов с энтезитом ^б исходно	8	9		7	
Число больных с энтезитами на 24-й неделе, п (%)	6 (75,0)	5 (55,6)	0,468	3 (50,0)	0,377
Изменения индекса энтезита по сравнению с исходным уровнем, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-16,7 [-87,5; 0,0]	-80,0 [-100,0; 0,0]	0,651	-80,0 [-100,0; -46,7]	0,208
Уменьшение BASDAI, п (%):					
на 20%	3 (75,0)	5 (83,3)	1,000	1 (33,3)	0,225
на 50%	0	3 (50,0)	0,134	0	НД
на 70%	0	3 (50,0)	0		
PASI ^с , Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [3,0; 16,2]	1,4 [0,5; 8,1]		0,7 [0,3; 1,5]	
Уменьшение PASI, п (%):					
на 50%	3 (30,0)	9 (75,0)	0,049	11 (84,6)	0,011
на 75%	2 (20,0)	8 (66,7)	0,045	11 (84,6)	0,003
на 90%	1 (10,0)	6 (50,0)	0,068	9 (69,2)	0,007
на 100%	0	2 (16,7)	0,231	2 (15,4)	0,199

Уменьшение индекса PASI на 75 и 90% на 24-й неделе у больных, принимавших УСТ, наблюдалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ (см. табл. 10). На 52-й неделе снижение PASI на 75% имело место у 10 (100,0%) больных в группе ПЛ→УСТ 45 мг, у 11 (91,7%) в группе УСТ 45 мг, у 11 (91,7%) в группе 90 мг (см. табл. 11).

Оценка динамики рентгенологических изменений на фоне лечения устекинумабом больных в Российской Федерации в исследованиях PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2

Анализ влияния терапии на прогрессирование структурных изменений производился на 24-й и 52-й неделях с использованием модифицированного для ПсА метода van der Heijde–Sharp (vdH-S).

У больных, получавших УСТ по 45 и 90 мг, наблюдалось значительно менее выраженное прогрессирование деструкции суставов на 24-й неделе, чем в группе ПЛ (изменение счета vdH-S составило соответственно 0,5 [0,0; 2,5], 0,0 [0,0; 1,0], 0,0 [-0,5; 1,0] (р<0,05; табл. 12).

Через 52 нед темпы прогрессирования деструкции у пациентов, получавших лечение УСТ, оставались сниженными, и прогрессирование было значительно замедлено у больных, которые изначально принимали ПЛ и начали получать УСТ на 16-й или 24-й неделе. В группе УСТ 45 мг изменение счета vdH-S спустя 52 нед от начала лечения составило 0,0 [0,0; 1,0], в группе УСТ 90 мг – 0,0 [0,0; 2,0], а в группе ПЛ→УСТ – 0,5 [0,0; 3,0] (табл. 13).

Таким образом, можно сделать вывод, что на фоне лечения УСТ в дозах 45 и 90 мг прогрессирование ПсА значительно замедлялось.

Оценка переносимости устекинумаба

Согласно опубликованным данным по исследованию PSUMMIT 1 [8], наиболее частыми неблагоприятными реакциями (НР) у больных, получавших УСТ, были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Доля пациентов с НР и их виды не различались у пациентов, ранее принимавших и не принимавших МТ. Спектр НР за 24 нед был сходен с таковым за 16 нед. Повы-

Таблица 11 Динамика показателей ПсА через 52 нед (PSUMMIT 2)

Показатель	ПЛ →	УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	12	14	14
Число больных с дактилитом исходно	4	5	6
Число больных с дактилитом ≥1 пальца на 52-й неделе, п (%)	0	1 (20,0)	2 (33,3)
Число больных с энтезитом исходно	8	9	7
Число больных с энтезитами на 52-й неделе, п (%)	4 (50,0)	4 (44,4)	3 (42,9)
Изменение индекса энтезита (MASES) по сравнению с исходным уровнем, %, М±SD	-68,1±44,5	-85,6±19,9	-70,5±40,7
Число больных с поражением 3% кожи исходно	10	12	12
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,0; 2,0]	1,2 [0,3; 4,2]	0,2 [0,0; 3,2]
Уменьшение PASI, п (%):			
на 50%	10 (100,0)	11 (91,7)	11 (91,7)
на 75%	10 (100,0)	11 (91,7)	11 (91,7)
на 90%	7 (70,0)	8 (66,7)	8 (66,7)
на 100%	3 (30,0)	3 (25,0)	6 (50,0)

Таблица 12 Суммарные данные об изменении модифицированного счета van der Heijde–Sharp на 24-й неделе (PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в России)

Показатель	ПЛ	УСТ	
		45 мг	90 мг
Число рандомизированных больных	63	65	64
Изменение по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,5 [0,0; 2,5]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [-0,5; 1,0]

шение частоты НР через 52 нед соответствовало дополнительному введению УСТ через 24 нед, однако тенденции к дозозависимости не отмечалось.

За 52 нед случаев оппортунистических инфекций (включая туберкулез), смерти или злокачественных опухолей отмечено не было. В течение 24 нед также не было зафиксировано тяжелых инфекционных заболеваний. Через 24 нед отмечено развитие холецистита у двух пациентов (одного из группы ПЛ, который был переведен на режим УСТ 45 мг, и одного из группы УСТ 45 мг), сальпингита у больной из группы УСТ 45 мг, рожистого воспаления у больного из группы УСТ 90 мг и фаринголарингеального абсцесса у пациента из группы УСТ 90 мг.

За 16 нед не было зафиксировано ни одной тяжелой НР со стороны сердечно-сосудистой системы. Один случай стенокардии отмечен у пациента, получавшего ПЛ, в ходе плацебоконтролируемого периода. Между 16-й и 24-й неделями у 53-летнего курящего пациента, получавшего УСТ 45 мг, с ранее диагностированной артериальной гипертензией, гиперлипидемией и цереброваскулярными нарушениями в анамнезе, потребовавшими стентирования сонной артерии, развился несмертельный инфаркт миокарда. Между 24-й и 52-й неделями у двух других пациентов (группа ПЛ→УСТ 45 мг) развился инфаркт миокарда. 6 больных, получивших по крайней мере одну дозу препарата, прекратили лечение из-за НР, развившихся в течение 16 нед: 3 пациента, получавших УСТ [острая почечная недостаточность (УСТ 45 мг), беременность (УСТ 90 мг), псориатическая эритродермия (УСТ 90 мг)] и 3 из группы ПЛ (все из-за обострения ПсА). Через 52 нед у 4 (1%) больных, получавших УСТ 45 мг, и у 5 (2,1%), получавших УСТ 90 мг, бы-

Таблица 13 Суммарные данные об изменении модифицированного счета van der Heijde–Sharp на 52-й неделе (PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в России)

Показатель	ПЛ →		УСТ	
	УСТ 45 мг*	45 мг	90 мг	
Число рандомизированных больных	61	65	64	
Изменение по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,5 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 2,0]	

ли зафиксированы местные реакции на введение препарата, которые отмечались также у 10 (1,6%) пациентов в группе ПЛ. Все реакции были слабовыраженными и не потребовали прекращения лечения. За 52 нед не было зафиксировано случаев анафилактического шока или сывороточной болезни.

Среди 150 больных, принимавших УСТ в России в среднем в течение 45,1 нед, НР были выявлены у 62 (41,3%); у 6 (4,0%) из них НР были серьезными (табл. 14).

Согласно данным, полученным в ходе исследования PSUMMIT 2, в течение 60 нед не было выявлено ни одного случая туберкулеза. За 60 нед у одного из больных, получавших УСТ, имел место септический шок/тяжелая дегидратация, и у второго – бактериемия (метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus*) как результат инфицирования псориатической бляшки и последующего артрита коленного сустава (уровень – 0,74 на 100 пациенто-лет). В двух случаях были выявлены онкологические заболевания: рак молочной железы (группа ПЛ→УСТ 45 мг) и плоскоклеточная карцинома *in situ*, возникшая в зоне «очищенной» псориатической бляшки (группа УСТ 90 мг). В обоих случаях больные прежде получали ингибиторы ФНОα. Серьезных кардиоваскулярных НР в течение 16 нед не было. В течение 60 нед у трех больных (двух из группы УСТ 45 мг и одного – УСТ 90 мг) развился инфаркт миокарда. У них имелись следующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: инсульт в анамнезе, гипертензия, курение и/или признаки метаболического синдрома.

Среди 40 больных ПсА, принимавших участие в исследовании PSUMMIT 2 в России, всего НР наблюдались у 25 (62,5%), причем серьезных НР не было (табл. 15).

Таблица 14 Число НР, зарегистрированных в течение 52 нед в исследовании PSUMMIT 1

Показатель	ПЛ → УСТ 45 мг	УСТ 45 мг	УСТ 90 мг	Всего принимавших УСТ
Число больных, получавших УСТ	49	51	50	150
Средняя продолжительность наблюдения, нед	31,1	52,3	51,5	45,1
Число полученных инъекций	3,4	4,9	4,9	4,4
Число больных с НР, n (%)	15 (30,6)	25 (49,0)	22 (44,0)	62 (41,3)
Число больных с серьезными НР, n (%)	0	5 (9,8)	1 (2,0)	6 (4,0)

Таблица 15 НР, зарегистрированные в течение 60 нед в исследовании PSUMMIT 2

Показатель	ПЛ → УСТ 45 мг	УСТ 45 мг	УСТ 90 мг	Всего принимавших УСТ
Число больных, получавших УСТ	12	14	14	40
Средняя продолжительность наблюдения, нед	39,0	57,6	55,7	51,4
Число полученных инъекций	3,4	4,8	4,7	4,4
Число больных с НР, n (%)	7 (58,3)	9 (64,3)	9 (64,3)	25 (62,5)
Число больных с серьезными НР	0	0	0	0

Обсуждение

В многоцентровых РПКИ PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 в Российской Федерации принимали участие 192 больных ПсА, получавшие в прошлом НПВП, БПВП, ингибиторы ФНО α . Несмотря на проводимую прежде терапию, у большинства из них отмечались распространенный псориаз, высокая активность ПсА со значительными ЧБС и ЧПС, высоким уровнем СРБ. Лечение УСТ в дозах 45 и 90 мг оказалось эффективным у большинства из этих больных и характеризовалось хорошей переносимостью.

УСТ достоверно чаще, чем ПЛ, обеспечивал ACR20 после 24 нед лечения. Ответ на лечение сохранялся через 52 нед. По результатам исследования, УСТ значительно превосходил ПЛ по влиянию на индекс BASDAI, состояние кожи, дактилит и энтезит. Следует отметить, что данные по BASDAI собраны впервые и предоставляют информацию о поражении позвоночника при ПсА.

ИЛ17 и ИЛ23 играют важную роль в иммунопатогенезе ПсА, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов (например, ИЛ1, ФНО α , ИЛ6, ИЛ8), влияя на остеокластогенез и деградацию хряща. УСТ, связывая ИЛ12/23, ингибирует выработку провоспалительных цитокинов и способен подавлять темпы прогрессирования ПсА [14], что было продемонстрировано в проведенных исследованиях.

Преимущества УСТ при ПсА, вероятно, связаны с двойным эффектом ингибирования ИЛ23 и, следовательно, с подавлением Th17 и ИЛ12 с последующим снижением активности Th1 или обусловлены только подавлением свя-

зи ИЛ23–Th17. ИЛ12/23 экспрессируются в синовиальной жидкости пациентов с артритом [13, 15] и в большом количестве обнаруживаются в пораженной псориазом коже [16].

Результаты исследований PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 указывают на то, что УСТ способствовал достоверному уменьшению выраженности симптомов ПсА и значительному улучшению состояния кожи при псориазе. Эти данные также подтверждают важную роль ИЛ12/23 в патогенезе ПсА.

Безопасность долгосрочного лечения УСТ изучена на основании нескольких лет его применения у больных псориазом [17], и данные, полученные в исследованиях PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 за 52 и 60 нед, в целом соответствуют приведенным ранее. Как и другие ГИБП, УСТ требует регулярного наблюдения для своевременного выявления и предотвращения НР, в особенности кардиоваскулярных нарушений.

Таким образом, УСТ может использоваться для лечения ПсА в качестве альтернативы другим ГИБП.

Прозрачность исследования

Исследования спонсировались Janssen Research & Development. Авторы несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы участвовали в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jul;26(4):361–70. doi: 10.1097/BOR.0000000000000069
- Leonardi CL, Matheson R, Zachariae C, et al. Antiinterleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109997
- Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an antiinterleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181–9. doi: 10.1056/NEJMoa1109017
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. for the PHOENIX1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665–74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675–84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118–28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9
- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
- Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):990–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137–45. doi: 10.1002/art.1780230202
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol*. 1994;21:2286–91.
- Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.
- Celis R, Planell N, Fernandez-Sueiro JL, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R93. doi: 10.1186/ar3817
- Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al.; on behalf of the PSUMMIT-1 and -2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741
- Krausz S, Boumans MJH, Gerlag DM, et al. A phase IIa, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of apilimodmesylate, an interleukin-12/interleukin-23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1750–5. doi: 10.1002/art.34339
- Toichi E, Torres G, McCormick TS, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol*. 2006;177:4917–26. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4917
- Reich K, Papp KA, Griffiths CE, et al. An update on the long-term safety experience of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:300–12.