

Иксекизумаб в терапии псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова, Т.В. Коротаева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Корсакова
Юлия Леонидовна,
yulkorsakova@bk.ru
Contacts:
Yulia Korsakova,
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 16.09.2024
Принята 29.10.2024

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется сочетанием скелетно-мышечных и внесуставных проявлений, таких как периферический артрит, поражение аксиальных структур, дактилит, энтезит, увеит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз (Пс). В настоящее время достигнут большой прогресс в изучении патогенеза ПсА и фармакотерапии этого заболевания. В статье представлены данные по эффективности и безопасности ингибитора интерлейкина 17 иксекизумаба (ИКСЕ). ИКСЕ демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в отношении всех клинических проявлений ПсА у большинства больных независимо от сопутствующего приема метотрексата и предшествующего приема генно-инженерных биологических препаратов, наличия кардиометаболической коморбидности. Данный препарат задерживает прогрессирование деструктивных процессов в суставах. ИКСЕ показан пациентам с Пс проблемной локализации: ладонно-подошвенным, аногенитальным, волосистой части головы и ногтей.

Ключевые слова: иксекизумаб, ингибитор интерлейкина 17, псориатический артрит, псориаз
Для цитирования: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Иксекизумаб в терапии псориатического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):590–597.

IXEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Yulia L. Korsakova, Tatiana V. Korotaeva

Psoriatic arthritis (PsA) is characterized by a combination of musculoskeletal and extra-articular manifestations, such as peripheral arthritis, axial disease, dactylitis, enthesitis, uveitis, inflammatory bowel disease, psoriasis (Ps). Currently, great progress has been made in the study of the pathogenesis of PsA and pharmacotherapy of this disease. The article presents data on the efficacy and safety of the IL-17 inhibitor ixekizumab (IXE). IXE demonstrates high therapeutic efficacy against all clinical manifestations of PsA in most patients, regardless of concomitant methotrexate intake and previous intake of biological disease-modifying antirheumatic drugs, the presence of cardiometabolic comorbidity. This drug delays the progression of destructive processes in the joints. IXE is indicated for patients with Ps of problematic localization: palmar-plantar, anogenital, scalp and nails.

Key words: ixekizumab, interleukin 17 inhibitor, psoriatic arthritis, psoriasis

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV. Ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2024;62(6):590–597. (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2024-590-597

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется сочетанием скелетно-мышечных и внесуставных проявлений, таких как периферический артрит, поражение аксиальных структур, дактилит, энтезит, увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз (Пс) гладкой кожи и ногтей. Кроме того, при ПсА часто наблюдаются разнообразные сопутствующие заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые с метаболическими нарушениями, сахарный диабет, поражение печени, остеопороз, фибромиалгия, центральная сенситизация, депрессия [1, 2] в сочетании с нарушением качества жизни, трудоспособности и социальной адаптации пациентов.

В настоящее время достигнут большой прогресс в изучении патогенеза иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), в частности роли Т-хелперов (Th, T helpers) 17-го типа (Th17-клеток) и интерлейкина 17 (ИЛ-17), в развитии ревматоидного артрита (РА), Пс, анкилозирующего спондилита (АС), ПсА, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), системной красной волчанки [3].

Семейство ИЛ-17-цитокинов включает следующие основные лиганды: ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е.

При этом ИЛ-17А обладает наиболее сильной «провоспалительной» активностью. Повышенный уровень ИЛ-17А определяется в крови и синовиальной жидкости больных ПсА и АС, а также в псориатических бляшках и крови пациентов с Пс. ИЛ-17А и ИЛ-17F, связываясь с рецепторами (Р) ИЛ-17, которые экспрессируются на клетках, участвующих в воспалении (сосуды, макрофаги, остеобласты, фибробласты, хондроциты и др.), индуцирует продукцию «провоспалительных» цитокинов и хемокинов, что в конечном итоге формирует уникальную клиническую картину СпА, ПсА — артрит, спондилит, дактилит, энтезит и Пс [4]. Это послужило триггером для разработки генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов ИЛ-17А.

Необходимо отметить, что ИЛ-17 имеет важное физиологическое значение в поддержании гомеостаза, защите организма от инфекций, в поддержании барьерных функций эпителия кожи и слизистых оболочек/кишечника, заживлении ран, пролиферации эпителия, метаболизме, включая термogenesis и регуляцию жировой ткани, а также

в поддержании баланса микробиоты [5]. Все это определяет спектр нежелательных явлений (НЯ), которые потенциально могут возникнуть на фоне длительного блокирования биологических эффектов ИЛ-17, в частности появление грибковых и вирусных инфекций, туберкулеза, ВЗК, сердечно-сосудистых осложнений.

Между тем применение при Пс, ПсА, АС и аксиальном спондилоартрите (аксСпА) таргетной терапии на основе моноклональных антител к ИЛ-17А в течение многих лет демонстрирует значимый терапевтический эффект в сочетании с долгосрочной безопасностью у большинства больных. Интересно, что применение этого класса лекарственных препаратов способствовало внедрению принципиально новых целей лечения, в частности разработке таких клинических критериев эффективности, как полное исчезновение Пс, разрешение энтезита, дактилита, активного поражения аксиальных структур, подтвержденного при визуализации.

Для лечения ПсА в Российской Федерации зарегистрированы следующие ингибиторы ИЛ-17А: иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК) и Нетакимаб. Основная цель фармакотерапии ПсА — достижение максимально возможной низкой активности (ремиссии или низкой/минимальной активности заболевания) по всем клиническим доменам ПсА — артрит, энтезит, спондилит, дактилит, псориаз гладкой кожи и ногтей; улучшение функционального статуса пациентов; замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии; улучшение качества жизни пациентов.

Выбор терапии при ПсА основывается на оценке активности каждого клинического фенотипа (домена), включая Пс гладкой кожи и ногтей, данных визуализации — например, наличие эрозий в суставах, воспалительных изменений в осевом скелете, наличия факторов неблагоприятного прогноза (повышение С-реактивного белка (СРБ)/скорости оседания эритроцитов, дактилит и др.), некоторых сопутствующих заболеваний (увеит и ВЗК), учитывают предпочтения пациента и доступность лечения [6].

ИКСЕ — это гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое избирательно связывает ИЛ-17А, предотвращая его взаимодействие с рецептором ИЛ-17. ИКСЕ имеет высокую связывающую аффинность с человеческим ИЛ-17А, предотвращая взаимодействие с рецептором ИЛ-17RA и нисходящей сигнализацией [7].

ИКСЕ рекомендован для лечения Пс (в том числе у детей в возрасте от 12 лет и старше), ПсА, АС и нерентгенологического аксСпА (нр-аксСпА) [8].

ИКСЕ — стерильный, не содержащий консерванта раствор для подкожного введения. Выпускается в 1 мл однодозовом заранее заполненном автоинжекторе или в однодозовом предварительно заполненном шприце. ИКСЕ вводится подкожно. Указанный режим дозирования у взрослых с ПсА или АС состоит из начальной ударной дозы 160 мг с последующим приемом 80 мг каждые 4 недели. При нерентгенологическом СпА начальной дозы нет, а поддерживающая доза такая же, как при ПсА. Напротив, при умеренном и тяжелом бляшечном Пс существует промежуточная «нагрузка» ИКСЕ — 80 мг каждые 2 недели в течение 12 недель — между начальной ударной дозой 160 мг и конечной поддерживающей дозой 80 мг каждые 4 недели. Пиковые концентрации ИКСЕ в сыворотке наблюдались на 4-й день после ударной дозы 160 мг. Концентрации сывороточного равновесного состояния были достигнуты через 8 недель после ударной дозы с дозировкой каждые 2 недели и через 10 недель после перехода с дозировки каждые 2 недели на поддерживающую дозировку каждые 4 недели. Биодоступность после подкожной инъекции варьировалась от 60% до 81% при Пс и была выше при инъекции в бедро по сравнению с инъекцией в живот. Клиренс и объем распределения увеличивались по мере увеличения массы тела.

ИКСЕ был изучен в краткосрочном и долгосрочном периодах наблюдений в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы и РКИ прямого сравнения ИКСЕ и Адалимумаба (АДА).

РКИ SPIRIT-P1 включало пациентов с активным ПсА, несмотря на терапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), не имевших опыт применения ГИБП. В SPIRIT-P2 принимали участие пациенты с активным ПсА с предшествующей неэффективностью сБПВП и первого ГИБП — ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО- α). SPIRIT H2H — первое многоцентровое РКИ, в котором было проведено прямое сравнение в параллельных группах клинической эффективности и безопасности двух ГИБП — иФНО- α АДА и ИКСЕ (табл. 1) [9–19].

Таблица 1. Общая характеристика рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности иксекизумаба

Исследование	Дизайн исследования	Результаты
SPIRIT-P1 (NCT01695239) 3-летнее, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое и активно-контролируемое клиническое исследование, фаза III, сравнивающее два режима ИКСЕ и активную контрольную группу АДА (Хумира; AbbVie) в одобренной дозе и режиме с лечением плацебо у пациентов, ранее не получавших ГИБП для лечения бляшечного Пс или ПсА [11]	Пациенты с активным ПсА, ранее не получавшие ГИБП, рандомизированы в группы подкожных инъекций плацебо ($n=106$), АДА 40 мг 1 раз в 2 нед. ($n=101$), ИКСЕ 80 мг 1 раз в 2 нед. ($n=103$) или ИКСЕ 80 мг 1 раз в 4 нед. ($n=107$). Оба режима введения ИКСЕ включали начальную дозу 160 мг. Основной целью было оценить превосходство ИКСЕ каждые 2 или 4 нед. по сравнению с плацебо, измеряемое по доле пациентов, достигших ответа (ACR20). Двойной слепой период исследования — первые 24 нед. На 24-й нед. (на 16-й нед. для пациентов с неадекватным ответом) пациенты с АДА (8-недельная отмывка перед началом ИКСЕ) и плацебо были повторно рандомизированы в группы ИКСЕ каждые 2 нед. или ИКСЕ каждые 4 нед. Длительность лечения — 3 года.	На 24-й нед. достигли ответа ACR20 в группе ИКСЕ каждые 2 нед. 62,1%, в группе ИКСЕ каждые 4 нед. — 57,9%, в группе плацебо — 30,2% ($p \leq 0,001$). Активность заболевания и функциональные нарушения были значительно улучшены при обеих дозах ИКСЕ по сравнению с плацебо на 12-й и 24-й нед., и было значительно меньше прогрессирования структурных повреждений на 24-й нед. ($p \leq 0,01$). Регресс бляшечного Пс наблюдался чаще в группах ИКСЕ, чем плацебо ($p \leq 0,001$). В группе АДА показано значительное улучшение по сравнению с плацебо. Нежелательные явления были более частыми при применении ИКСЕ (65,7–66,4%) и АДА (64,4%), чем при применении плацебо (47,2%) ($p < 0,05$).

Исследование	Дизайн исследования	Результаты
SPIRIT-P2 (NCT02349295) Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое 24-недельное исследование с последующей долгосрочной оценкой эффективности и безопасности ИКСЕ (LY2439821) у пациентов с активным ПсА, ранее принимавших биологические противоревматические препараты, изменяющие течение заболевания [10]	Пациенты с активным ПсА, имеющие предшествующий неадекватный ответ на лечение иФНО- α , характеризующийся рефрактерностью к терапии или потерей эффективности, или непереносимостью. Пациенты были рандомизированы (1:1:1) в группы для получения подкожной инъекции 80 мг ИКСЕ каждые 4 нед. ($n=122$) или каждые 2 нед. ($n=123$) после начальной дозы 160 мг или плацебо ($n=118$).	На 24-й нед. достигли ответа ACR20 в группе ИКСЕ каждые 4 нед. 53%; в группе ИКСЕ каждые 2 нед. – 48%; в группе плацебо – 20% ($p<0,0001$). До 24-й нед. серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 3% в группе ИКСЕ каждые 4 нед., у 7% в группе ИКСЕ каждые 2 нед. и у 3% в группе плацебо. Инфекции были зарегистрированы у 39% в группе ИКСЕ каждые 4 нед., у 38% в группе ИКСЕ каждые 2 нед. и у 30% в группе плацебо.
SPIRIT-H2H (NCT03151551) Многоцентровое, рандомизированное, открытое, слепое, с параллельными группами 52-недельное исследование, фаза IIIb/IV, оценивающее эффективность и безопасность ИКСЕ по сравнению с АДА у пациентов, ранее не получавших ГИБП и неадекватно ответивших на БПВП (на основании истории болезни) с активным ПсА [9]	Пациенты с активным ПсА, не принимавшие ранее ГИБП, с активным Пс (BSA>3%) были рандомизированы (1:1) для лечения ИКСЕ или АДА в открытом, прямом, слепом клиническом исследовании. Основной целью было оценить, превосходит ли ИКСЕ АДА на 24-й нед. по одновременному достижению критериев ACR50 и PASI100. Все пациенты, рандомизированные в группу ИКСЕ, получали начальную дозу 160 мг на 0-й нед. Пациенты, получавшие ИКСЕ, получали 80 мг каждые 4 нед., начиная с 4-й нед. (7 доз до 24-й нед.), если они не соответствовали критериям умеренного или тяжелого Пс – в этом случае они получали 80 мг ИКСЕ каждые 2 нед. со 2-й по 12-й нед., а затем ИКСЕ каждые 4 нед. (10 доз до 24-й нед.). Пациенты, рандомизированные в группу АДА, получали начальную дозу 40 мг, а затем по 40 мг каждые 2 нед., начиная со 2-й нед. (12 доз до 24-й нед.), или, если они соответствовали критериям среднетяжелого или тяжелого Пс, они получали начальную дозу АДА 80 мг на 0-й нед., а затем по 40 мг АДА каждые 2 нед., начиная с 1-й нед. (14 доз до 24-й нед.).	Первичная конечная точка эффективности (ACR50+PASI100) была достигнута в группе ИКСЕ у 36%, в группе АДА – у 28% ($p=0,036$). ACR50 в группе ИКСЕ достигли 51%, в группе АДА – 47%; PASI100 в группе ИКСЕ достигли 60%, в группе АДА – 47% ($p=0,001$). ИКСЕ показал лучший ответ по сравнению с АДА по дополнительным результатам ПсА, кожи, ногтей, лечения до достижения цели и качества жизни. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 8,5% в группе АДА и у 3,5% в группе ИКСЕ.

Примечание: ИКСЕ – иксекизумаб; АДА – адалимумаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; Пс – псориаз; ПсА – псориатический артрит; ACR20 – 20%-е улучшение по критериям удовлетворительного ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); иФНО- α – ингибитор фактора некроза опухоли α ; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ACR50 – 50%-е улучшение по критериям удовлетворительного ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); PASI100 – 100%-е улучшение индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index)

В этих РКИ популяция состояла из сопоставимо-го числа мужчин и женщин, индекс массы тела которых в среднем соответствовал порогу ожирения, со средней продолжительностью ПсА 7 лет и Пс 15 лет. Активность заболевания была высокой: 7 из 66 припухших суставов, 13 из 68 болезненных суставов, энтезит в 55% случаев, дактилит (12–51%) и активный Пс более чем в 92% случаев.

Первичной конечной точкой первых двух РКИ являлось достижение 20%-го улучшения по критериям удовлетворительного ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) – ACR20.

В РКИ SPIRIT-P1 через 24 недели терапии ИКСЕ в дозе 80 мг каждые 4 недели или каждые 2 недели ACR20 достигли 57,9% и 62,1% пациентов соответственно, в группе плацебо – 30,2% (обе группы ИКСЕ vs плацебо; $p<0,001$). В группе АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед. ответ ACR20 достигнут у 57,4% больных, что статистически значимо выше, чем в группе плацебо (АДА vs плацебо; $p<0,001$) и сопоставимо с пациентами, получавшими ИКСЕ в двух режимах введения, хотя данное исследование не имело дизайна прямого сравнения двух ГИБП [11].

У пациентов, ранее лечившихся одним ГИБП (SPIRIT-P2), ответ ACR20 к 24-й неделе был несколько ниже, чем у больных, не получавших прежде ГИБП: 48% в группе ИКСЕ каждые 2 недели и 53% в группе ИКСЕ каждые 4 недели против 19% в группе плацебо ($p<0,0001$) [10]. На 52-й неделе ответ ACR20 был достигнут у 67% в группе ИКСЕ каждые 4 недели и 70% в группе ИКСЕ каждые 2 недели среди больных, не имевших опыта лечения [13], а среди пациентов, принимавших прежде иФНО- α , – у 75% и 84% в группах ИКСЕ соответственно [16].

В РКИ SPIRIT-H2H число больных, достигших критерия ACR20 на 24-й неделе статистически значимо не различалось: 68,9% – на фоне лечения ИКСЕ, 72,1% – на фоне лечения АДА [9].

Достижение 50%-го улучшения по критериям удовлетворительного ответа на терапию ACR (ACR50) у больных, не имевших опыта лечения ГИБП, наблюдалось у 40,2% (ИКСЕ каждые 4 недели) и 46,6% (ИКСЕ каждые 2 недели), в группе плацебо – у 15,1% ($p<0,001$), в то время как в группе активного контроля на фоне лечения АДА ACR50 соответствовали 38,6% (АДА vs плацебо; $p<0,001$) [11].

Среди пациентов, имевших опыт лечения иФНО- α , критериям ACR50 соответствовали 33% в группе ИКСЕ каждые 4 недели и 35% в группе ИКСЕ каждые 2 недели по сравнению с 5% в группе плацебо ($p<0,001$) [10], а при 52-недельном наблюдении в отсутствие контрольной группы плацебо, поскольку эти пациенты переходили в группы лечения в конце двойного слепого исследования, ответ ACR50 сохранялся у 40,6% и 53,4% пациентов в группах лечения ИКСЕ соответственно [16], что сопоставимо с результатами, достигнутыми у больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП (48,9% и 52,9% в группах ИКСЕ каждые 4 и 2 недели соответственно) [13].

В РКИ SPIRIT-H2H анализировались различия в комбинированном ответе на лечение между двумя группами активного лечения (ИКСЕ vs АДА), включавшем как ACR50, так и 100%-е улучшение индекса распространенности и тяжести Пс (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) — ACR50+PASI100. В течение 24 недель лечения первичный результат ответа ACR50+PASI100 был достигнут у 36% участников, получавших ИКСЕ, по сравнению с 27,9% участников, получавших АДА ($p=0,036$) [9].

Через 24 недели ответ ACR70 (70%-е улучшение по критериям удовлетворительного ответа на терапию ACR) достигли 23,4% и 34% при применении двух режимов введения ИКСЕ соответственно, 25,7% — на фоне лечения АДА, 5,7% — при применении плацебо у больных ПсА без предшествующего опыта лечения ГИБП (сравнение с плацебо; $p<0,001$) [11]. У больных ПсА с опытом лечения иФНО- α критериям ACR70 соответствовали 12% и 22% при применении двух режимов введения ИКСЕ соответственно, в то время как в группе плацебо не было выявлено больных, достигших ACR70 ($p<0,0001$) [10]. Через 52 недели ответ ACR70 наблюдался у 34% и 35% в группах ИКСЕ среди пациентов без опыта лечения ГИБП [13], тогда как в группе больных ПсА с недостаточным ответом на лечение иФНО- α критериям ACR70 соответствовали 20% и 32% в двух группах ИКСЕ соответственно [16].

В исследовании SPIRIT-H2H критериям ACR70 через 24 недели соответствовало схожее количество больных в группах ИКСЕ и АДА (31,8% и 25,8% соответственно; $p=0,11$) [9].

Кроме того, на основании данных РКИ SPIRIT-P1 был проведен анализ эффективности ИКСЕ у больных «тяжелым» ПсА, который определялся при значении модифицированного интегрального индекса активности mCPDAI (modified Composite Psoriatic Disease Activity Index) >7 баллов и счете периферического артрита 3 (>4 болезненных или припухших суставов и HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) $>0,5$). В этой популяции ACR20 достигли значительно больше пациентов, получавших ИКСЕ, чем плацебо: 63,3% в группе введения ИКСЕ каждые 4 недели, 60,4% — в группе ИКСЕ каждые 2 недели, 24,5% — в группе плацебо ($p<0,001$). Статистически значимо более высокие ответы по сравнению с плацебо наблюдались также для ACR50 и ACR70, в группе ИКСЕ чаще достигалась низкая активность заболевания и ремиссия по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), улучшение DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 с определением CPB), а также улучшение индекса PASI (PASI75, PASI90 и PASI100) ($p<0,001$). Результаты эффективности и профиль безопасности ИКСЕ в популяции пациентов с тяжелым ПсА соответствовали таковым для общей популяции [20].

В РКИ было оценено влияние ИКСЕ на энтезит в сравнении с плацебо и АДА. В группе пациентов, не имевших опыта лечения ГИБП, разрешение энтезита (Лидский индекс энтезита (LEI, Leeds Enthesitis Index) — 0) было зарегистрировано через 12 недель у 27,9% при приеме ИКСЕ каждые 4 недели, что не было статистически значимым по сравнению с 28,1% в группе плацебо. Однако при применении ИКСЕ каждые 2 недели через 12 недель лечения разрешение энтезита наблюдалось у 47,4% пациентов ($p<0,01$ по сравнению с плацебо) [11]. Через 24 недели в обеих группах лечения ИКСЕ было значительное улучшение энтезита: LEI=0 у 42,6% в группе ИКСЕ каждые 4 недели (сравнение с плацебо; $p<0,01$), у 38,6% в группе ИКСЕ каждые 2 недели (сравнение с плацебо; $p<0,025$) и у 19,3% в группе плацебо. Группа активного контроля, получавшая лечение АДА, достигла LEI=0 в 33,3% случаев, что не было статистически значимым по сравнению с плацебо [11]. На 52-й неделе LEI=0 на обеих дозах ИКСЕ наблюдался у 51,3% и 42,6% соответственно [13]. При прямом сравнении ИКСЕ с АДА в популяции, не имевшей опыт лечения ГИБП, не было статистически значимой разницы в разрешении энтезита по LEI на 24-й или 52-й неделе. Разрешение, определяемое индексом энтезита SPARCC, происходило на 24-й неделе чаще при применении ИКСЕ, чем при применении АДА: 56,6% против 45% соответственно ($p=0,019$), хотя разницы на 52-й неделе не было [9, 18].

У пациентов, ранее получавших иФНО- α , не было статистически значимой разницы в разрешении энтезита по сравнению с плацебо при любой схеме лечения ИКСЕ на 24-й неделе [10]. На 52-й неделе разрешение энтезита было зарегистрировано у 64,5% и 53,4% в группах ИКСЕ [16]. В последующем анализе эффективности лечения энтезитов ИКСЕ, разрешения энтезита в объединенной популяции, ранее не получавшей иФНО- α , и популяции, имевшей опыт такого лечения, наблюдалось в 45% и 49% случаев соответственно [12]. Таким образом, на основании данных РКИ (P1 и H2H) можно сделать вывод о том, что у больных ПсА с активным энтезитом без предшествующего опыта лечения иФНО- α ингибирование ИЛ-17 с помощью ИКСЕ может быть более эффективным, чем ингибирование ФНО с помощью АДА и что в популяции больных ПсА, не имевших лечения ГИБП, с активным энтезитом и сопутствующим умеренным или тяжелым Пс выбор режима дозирования ИКСЕ 80 мг каждые 2 нед. вместо режима лечения ПсА (80 мг каждые 4 нед.) может привести к более быстрому разрешению энтезита.

Терапия ИКСЕ оказалась эффективной также при наличии у больных активного **дактилита**. У больных ПсА без опыта лечения ГИБП не было разницы в разрешении дактилита (LDI-B (LDI Basic)=0) в течение первых 12 недель лечения при применении обоих режимов введения ИКСЕ, что связано с высокой частотой разрешения (53,6%) в группе плацебо, однако среднее изменение LDI-B было значительным по сравнению с плацебо (−36,3) при применении ИКСЕ каждые 4 недели (−72,8; $p<0,001$) и каждые 2 недели (−63,9; $p<0,05$). Через 24 недели разрешение дактилита наблюдалось чаще в обеих группах лечения ИКСЕ (79,5% и 76,9% соответственно), чем в группе плацебо (25%; $p<0,001$) [11] и сохранялось на 52-й неделе (81,1% и 75% соответственно) [13]. И АДА, и ИКСЕ оказались одинаково эффективными в достижении LDI-B=0 на 24-й или 52-й неделе (88,1% против 93,1% и 83,35% против 81% соответственно) [9, 18]. На 24-й неделе у больных ПсА

с предшествующим опытом лечения ГИБП разрешение дактилита наступало чаще при применении ИКСЕ каждые 4 недели (75%; $p=0,003$) или каждые 2 недели (50%; $p=0,06$) по сравнению с плацебо (21%). Среднее изменение показателя LDI-B не было статистически значимым ни в одной из групп (–34,7 и –32,1 соответственно), поскольку аналогичное снижение было отмечено в группе плацебо (–36,2) [10].

В ретроспективном обобщенном анализе было показано, что через 24 недели лечения наблюдалось разрешение дактилита у 78% пациентов, получавших ИКСЕ каждые 4 недели, и у 65%, получавших ИКСЕ каждые 2 недели, в группе плацебо – у 24% ($p<0,001$ по сравнению с плацебо) [12].

Прогрессирование структурных повреждений суставов среди больных ПсА, не имевших опыта лечения ГИБП, оценивали по изменениям относительно исходного уровня модифицированного счета Шарпа (mTSS, modified Total Sharp Score) на 16-й, 24-й, 52-й, 108-й и 156-й неделях. На 16-й и 24-й неделе наблюдалось статистически значимое снижение темпов рентгенографического прогрессирования по сравнению с плацебо в обеих группах лечения ИКСЕ [11], которое сохранялось с течением времени. На 52-й неделе не наблюдалось рентгенографического прогрессирования (mTSS ≤ 0) у 71% и 82% пациентов, получавших ИКСЕ каждые 4 и каждые 2 недели, а при последующем наблюдении в течение 156 недель не наблюдалось рентгенографического прогрессирования у 61% и 71%. Аналогичные результаты на 156-й неделе были получены при mTSS $\leq 0,5$ (69–79%) и mTSS $\leq 1,85$ (81–87%) [15].

В РКИ активность спондилита у больных ПсА оценивалась с помощью опросника BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), и было выявлено, что улучшение этого индекса на фоне лечения ИКСЕ в группе пациентов с предшествующим опытом применения иФНО- α было значительно более выраженным по сравнению с плацебо [17]. А. Deodhar и соавт. провели ретроспективный анализ данных, полученных в исследованиях III фазы SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 [21] у больных ПсА, имевших аксиальные проявления заболевания. Эффективность ИКСЕ оценивалась на 16-й, 24-й и 52-й неделях с использованием отдельных вопросов индекса BASDAI (включая боль в спине и утреннюю скованность), BASDAI и модифицированного BASDAI (mBASDAI; без вопроса 3), индекса активности анкилозирующего спондилита (ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и 50%-го улучшения индекса BASDAI (BASDAI50). Среди больных ПсА с аксиальными проявлениями на исходном уровне ($n=313$) улучшение боли в спине и утренней скованности на 16-й и 24-й неделях было значительно больше у пациентов, получавших ИКСЕ, по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$ для обеих групп ИКСЕ). Улучшения отдельных шкал и общих баллов BASDAI, mBASDAI и ASDAS были значительно больше у пациентов, получавших ИКСЕ, по сравнению с плацебо. Кроме того, значительно больше пациентов, получавших ИКСЕ, достигли BASDAI50 на 16-й и 24-й неделях по сравнению с плацебо. Эффект ИКСЕ сохранялся также на 52-й неделе. Таким образом, ИКСЕ оказался эффективным у больных активным ПсА с аксиальными проявлениями.

При лечении ИКСЕ наблюдается положительная динамика Пс гладкой кожи и ногтей, которая оценивалась

по индексам PASI и NAPS (Nail Psoriasis Severity Index). Уже через 12 недель лечения у пациентов с ПсА, не получавших прежде ГИБП, 75%-е улучшение PASI (PASI75) было достигнуто у 71,2% и 79,7% пациентов, получавших ИКСЕ каждые 4 и 2 недели соответственно, и у 54,4% пациентов, получавших АДА, в то время как в группе плацебо такой результат был у 10,4% пациентов (сравнение всех групп лечения с плацебо; $p\leq 0,001$). PASI90 был достигнут у 56,2% и 67,8% пациентов обеих групп ИКСЕ и у 36,8% при лечении АДА, а в группе плацебо – у 6% ($p\leq 0,001$). Ремиссия Пс (PASI100) была достигнута у 42,5% и 52,5% больных, получавших ИКСЕ каждые 4 и 2 недели соответственно, и у 23,5% в группе АДА, на фоне плацебо – у 1,5% ($p\leq 0,001$ – сравнение с плацебо для каждой группы ИКСЕ; $p<0,01$ – сравнение с плацебо для группы АДА). Улучшение псориаза ногтей, определяемое по снижению среднего балла NAPS на 24-й неделе, было одинаково значимым в лечебных группах по сравнению с плацебо (–14 и –15,5 по сравнению с –2,4; $p<0,001$) [11].

Достижение PASI100 было основной вторичной конечной точкой в исследовании прямого сравнения ИКСЕ и АДА и наблюдалось на 24-й неделе у 60,1% и 46,6% пациентов соответственно ($p=0,001$) [9]. На 52-й неделе PASI100 сохранялось у 64,3% и 41,3% соответственно ($p<0,001$) [18].

У больных Пс, имевших опыт лечения иФНО- α , на 24-й неделе PASI75 было достигнуто у 56% при применении ИКСЕ каждые 4 недели и у 60% в группе ИКСЕ каждые 2 недели, что статистически значимо отличалось от группы плацебо (15%; $p<0,0001$ для обоих сравнений). PASI90 было достигнуто у 44% и 50% в группах ИКСЕ и у 12% в группе плацебо ($p<0,0001$ для обоих сравнений). PASI100 (ремиссия Пс) отмечалось у 35% больных на фоне введения ИКСЕ каждые 4 недели, у 28% – на фоне введения ИКСЕ каждые 2 недели, в группе плацебо – у 4% ($p=0,0001$ и $p=0,0006$ соответственно). Улучшение Пс ногтей по индексу NAPS на 24-й неделе было одинаково значимым в обеих лечебных группах ИКСЕ по сравнению с плацебо (–10,5 и –12,5 по сравнению с +1; $p<0,0001$) [10].

По данным метаанализа, ИКСЕ продемонстрировал самый быстрый эффект в отношении очищения кожи при Пс в сравнении с иФНО и СЕК [22], а также продемонстрировал высокую эффективность в отношении «проблемного» Пс аногенитальной области. В РКИ прямого сравнения ИКСЕ превосходил Этанерцепт, Гуселькумаб и Устекинумаб по улучшению состояния ногтей, ладонно-подошвенного Пс и Пс волосистой части головы [23–25].

Согласно данным J. Verman и соавт., у больных резистентным ПсА, в т. ч. с неадекватным ответом на СЕК, наблюдался хороший ответ на лечение ИКСЕ [26], что позволяет сделать вывод, что внутриклассовый переход с СЕК на ИКСЕ может оказаться эффективным у больных ПсА.

По данным когортных исследований с использованием перспективных регистров DANBIO и DERMbio, включающих в общей сложности 12 089 пациентов, получавших лечение ГИБП или новыми таргетными сБПВП, при ревматоидном артрите, аксСпА, ПсА и Пс, было показано, что при лечении ПсА тофацитиниб и инфликсимаб показали самую низкую выживаемость по сравнению со всеми другими препаратами. Все остальные препараты продемонстрировали почти одинаково хорошую

выживаемость с тенденцией к несколько более высокой выживаемости препарата голимумаб, за которым следуют СЕК и ИКСЕ [27].

Безопасность иксекизумаба

Нежелательные явления (НЯ), возникшие в ходе лечения, включали: смертельные случаи; инфекции (любые инфекции, кандидоз, кандидоз пищевода, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, бронхит, пневмоцистная пневмония, активные и латентные туберкулезные инфекции мочевыводящих путей); органную токсичность (цитопения, гепатотоксичность, интерстициальное заболевание легких); воспалительное заболевание кишечника; злокачественные новообразования; церебрально-сердечно-сосудистые события и основные острые сердечно-сосудистые события; депрессию; переносимость (реакции в месте инъекции, а также аллергические реакции и реакции гиперчувствительности).

Реакции в месте инъекции и аллергические реакции наблюдались у 25,3% и 6,2% пациентов, получавших ИКСЕ, и у 4,5% и 1,85% соответственно по сравнению с плацебо. При лечении ИКСЕ через 24 и 52 недели частота развития реакций в месте инъекции составила 9,5–10,6% по сравнению с 3,2–3,5% при лечении АДА ($p < 0,01$) больных ПсА без опыта лечения иФНО- α . Серьезные НЯ через 24 недели наблюдались у 8,5% пациентов, получавших АДА, по сравнению с 3,5% при приеме ИКСЕ ($p = 0,02$), а через 52 недели – у 12,45% при приеме АДА и у 4,25% на фоне лечения ИКСЕ ($p < 0,01$) [28]. Лечение ИКСЕ при ПсА было связано со статистически значимым повышением риска развития реакций в месте инъекции по сравнению с плацебо или АДА. У ИКСЕ было статистически значимо меньше серьезных побочных эффектов, чем у АДА.

Согласно анализу длительного, в течение 3 лет, лечения ИКСЕ 1118 больных ПсА, в котором применили оценку заболеваемости на 100 пациенто-лет [19], прекращение лечения было связано со следующими причинами: НЯ (5,3%), серьезные инфекции (1,3%), реакции в месте инъекции (12,7%), инфекции (34,2%) и смерть (0,3%). Среди НЯ на фоне лечения наиболее распространенными были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и реакции в месте инъекции. Оппортунистические инфекции ограничивались оральным и эзофагеальным кандидозом и локализованным опоясывающим лишаем. Случаев самоубийства или самоповреждения не было. НЯ, представляющие особый интерес, включали воспалительное заболевание кишечника (0,1%), депрессию (1,6%), злокачественные новообразования (0,7%) и серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (0,6%). Среди НЯ, наблюдавшихся в течение трех лет лечения ИКСЕ, были инфекции верхних дыхательных путей (14,4%), назофарингит (13,4%), реакции в месте инъекции 12,7%), бронхит 7,25%), эритема в месте инъекции 4,65%), инфекции, вызванные грибами рода *Candida* (3,49%), депрессия (2,59%), боль в месте инъекции (1,61%), локализованный опоясывающий лишай (1,34%) и злокачественные новообразования (включая немеланомный рак кожи) (1,25%).

А.А. Deodhar и соавт провели комплексный анализ безопасности на основании данных четырех клини-

ческих исследований (SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, SPIRIT-P3 и SPIRIT-H2H) [29]. В этот анализ были включены в общей сложности 1401 пациент с кумулятивным воздействием ИКСЕ 2247,7 пациенто-лет. Большинство НЯ, возникших во время лечения, были легкой или средней степени тяжести. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 134 пациентов. Инфекции и реакции в месте инъекции были наиболее распространенными НЯ, а злокачественные новообразования, воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, депрессия и серьезные неблагоприятные церебрально-сердечно-сосудистые события наблюдались редко.

Частота выявления антител к препарату ИКСЕ при ПсА составила 11% на 52-й неделе лечения, тогда как частота нейтрализующих антител составила 8% [30].

Заключение

Таким образом, ИКСЕ демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в отношении всех клинических проявлений ПсА как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде у большинства больных, независимо от сопутствующего приема метотрексата и предшествующего приема ГИБП [31], наличия кардиометаболической коморбидности. Данный препарат задерживает прогрессирование деструктивных процессов в суставах. Кроме того, ИКСЕ показан пациентам с Пс проблемной локализации: ладонно-подошвенным, аногенитальным, волосистой части головы и ногтей. Результаты исследования прямого сравнения ИКСЕ с АДА показывают преимущества ИКСЕ в группе больных с тяжелым артритом и Пс. Полученные данные легли в основу рекомендаций Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019/2023 гг., согласно которым ингибиторы ИЛ-17А в первую очередь следует назначать пациентам, имеющим тяжелое поражение суставов и кожи, а также при аксиальном поражении. ИКСЕ сочетает высокую клиническую эффективность с благоприятным профилем безопасности и может использоваться при лечении больных ПсА в рекомендуемых в инструкции дозах.

Исследование (анализ данных эффективности и безопасности препарата) проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой, регистрационный номер темы в ЕГИСУ 1021051503111-9.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Campanholo CB, Maharaj AB, Corp N, Bell S, Costa L, de Vlam K, et al. Management of psoriatic arthritis in patients with comorbidities: An updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. *J Rheumatol*. 2023;50(3):426-432. doi: 10.3899/jrheum.220310
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):275-281. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Logino-va EYu, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):275-281 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-275-281
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- McGonagle D, David P, Macleod T, Watad A. Predominant ligament-centric soft-tissue involvement differentiates axial psoriatic arthritis from ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(12):818-827. doi: 10.1038/s41584-023-01038-9
- McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
- Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706-719. doi: 10.1136/ard-2024-225531
- Liu L, Lu J, Allan BW, Tang Y, Tetreault J, Chow CK, et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39-50. doi: 10.2147/JIR.S100940
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс® (МНН: иксекизумаб), ЛП-005200. [Instructions for medical use of the medicinal product Tals® (INN: ixekizumab), LP-005200. (In Russ.)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=162d7700-9071-4af4-bfaa-4e5097125870 (Accessed: 13th September 2024).
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomized, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
- Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al.; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2317-2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
- Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al.; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
- Gladman DD, Orbai AM, Klitz U, Wei JC, Gallo G, Birt J, et al. Ixekizumab and complete resolution of enthesitis and dactylitis: Integrated analysis of two phase 3 randomized trials in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):38. doi: 10.1186/s13075-019-1831-0
- van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 52-week results from a phase III study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367-377. doi: 10.3899/jrheum.170429
- Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaçi D, Birt J, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(10):1777-1788. doi: 10.1093/rheumatology/key161
- Chandran V, van der Heijde D, Fleischmann RM, Lespessailles E, Helliwell PS, Kameda H, et al. Ixekizumab treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a phase III clinical trial (SPIRIT-P1). *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2774-2784. doi: 10.1093/rheumatology/kez684
- Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, et al. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: Week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2001-2011. doi: 10.1093/rheumatology/key182
- Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Wei CC, Birt J, Adams DH, et al. Ixekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(4):566-574.
- Smolen JS, Mease P, Tahir H, Schulze-Koops H, de la Torre I, Li L, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: Final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10):1310-1319. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217372
- Combe B, Rahman P, Kameda H, Cañete JD, Gallo G, Agada N, et al. Safety results of ixekizumab with 1822 patient-years of exposure: An integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0
- Kameda H, Hagimori K, Morisaki Y, Holzkämper T, Konomi A, Dobashi H. Ixekizumab efficacy in patients with severe peripheral psoriatic arthritis: A post hoc analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (SPIRIT-P1). *Rheumatol Ther*. 2023;10(6):1683-1703. doi: 10.1007/s40744-023-00605-6
- Deodhar A, Gladman D, Bolce R, Sandoval D, Park SY, Leage SL, et al. The effect of ixekizumab on axial manifestations in patients with psoriatic arthritis from two phase III clinical trials: SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231189005. doi: 10.1177/1759720X231189005
- Yao CJ, Lebwohl MG. Onset of action of antipsoriatic drugs for moderate-to-severe plaque psoriasis: An update. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(3):229-233.
- Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al.; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1047-1058. doi: 10.1111/bjd.19509
- Blauvelt A, Lebwohl MG, Mabuchi T, Leung A, Garrelts A, Crane H, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: A 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):360-368. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.022
- Leonardi C, Maari C, Philipp S, Goldblum O, Zhang L, Burkhart N, et al. Maintenance of skin clearance with ixekizumab treatment of psoriasis: Three-year results from the UNCOVER-3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):824-830.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.032

26. Berman J, Furer V, Berman M, Isakov O, Zisman D, Haddad A, et al. Treatment with ixekizumab following secukinumab failure in patients with psoriatic arthritis: Real-life experience from a resistant population. *Biologics*. 2021;15:463-470. doi: 10.2147/BTT.S326792
27. Egeberg A, Roseno NAL, Aagaard D, Lørup EH, Nielsen ML, Nymand L, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis – A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151979
28. Miller J, Puravath AP, Orbai AM. Ixekizumab for psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and patient selection. *J Inflamm Res*. 2021;14:6975-6991. doi: 10.2147/JIR.S229752
29. Deodhar AA, Combe B, Accioly AP, Bolce R, Zhu D, Gellett AM, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: Data from four clinical trials with over 2000 patient-years of exposure. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):944-950. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222027
30. Food and Drug Administration. Ixekizumab label. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125521s014lbl.pdf (Accessed: 6 July 2021).
31. Combe B, Tsai TF, Huffstutter JE, Sprabery AT, Lin CY, Park SY, et al. Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: Week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):41. doi: 10.1186/s13075-020-02388-5

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Коротаева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>