



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита

**С.В. Моисеев^{1,2}, П.И. Новиков¹, Н.М. Буланов¹, Е.А. Макаров²,
Е.М. Щеголева¹, А.С. Зыкова², М.В. Соколова²**

¹Клиника ревматологии Университетской клинической больницы №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

В клиническом разборе рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению псориаза и псориатического артрита. Приведены наблюдения, иллюстрирующие эффективность устекинумаба — полностью человеческого моноклональных антител класса IgG1κ, блокирующих интерлейкины 12 и 23 и предотвращающих их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1 на поверхности иммунных клеток.

Ключевые слова. Псориаз, псориатический артрит, диагностика, лечение, устекинумаб.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 80-86.

С.В. Моисеев. Псориаз — это хроническое иммуно-воспалительное заболевание кожи, распространенность которого в общей популяции составляет около 2% [1]. Примерно у каждого третьего больного псориазом развивается псориатический артрит (ПсА), который характеризуется воспалением периферических суставов, энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), а также тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сacroiliит) [2-4]. Поражение кожи обычно отмечается до появления болей в суставах, однако у части пациентов артрит и псориаз развиваются одновременно или артрит предшествует возникновению поражения кожи. В последние годы псориаз принято рассматривать как системное заболевание (псориатическая болезнь), которое сопровождается поражением не только кожи, суставов, ногтей, но и других органов и тканей [5]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что псориаз ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе

коронарной болезни сердца и артериальной гипертензии, а также дислипидемии, сахарного диабета и метаболического синдрома [6,7]. В основе выявленных ассоциаций лежит системное воспаление, которое опосредуется различными воспалительными цитокинами, в том числе фактором некроза опухоли-α, интерлейкинами (ИЛ) и хемокинами. Изучение механизмов воспалительного ответа у пациентов с псориазом и ПсА привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы ФНО-α, устекинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-12/ИЛ-23) и секукинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-17A), которые не только уменьшают кожные проявления псориаза, но и улучшают течение ПсА. Примером успешного применения устекинумаба (Стелара) при тяжелом псориазе, сочетавшемся с ПсА, может служить следующее наблюдение.

Е.М. Щеголева. Больная А., 46 лет, педагог. Страдает псориазом в течение 7 лет, проводилось местное лечение у дерматологов с неполным эффектом (сезонные ухудшения), помимо распространенного поражения кожи отмечалось тяжелое вовлечение ногтей. Около 2 лет назад появились боли в суставах кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставах. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с кратковременным эффектом. При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено повышение СОЭ (до 35 мм/ч) и С-реактивного фактора (до 12 мг/л), нормальные уровни ревматоидного фактора и антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП); рентгенологически — неэрозивный артрит. В последующем отмечено развитие дактилита двух пальцев рук и одного пальца левой ноги, двустороннего

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

ахиллита. Установлен диагноз ПСА. Назначены НПВП на постоянной основе, начата терапия метотрексатом внутрь с постепенным повышением дозы от 5 до 20 мг/нед. В результате лечения в течение нескольких месяцев боли в суставах и лабораторные показатели воспаления уменьшились, однако дактилит и тендинит сохранялись, а артралгии периодически усиливались. Предпринимались попытки добавления к метотрексату сульфасалазина и лефлуномида без существенного эффекта. Проводились неоднократные внутривенные и околоушные инъекции глюкокортикостероидов, принимала преднизолон в низких дозах (до 10 мг/сут с быстрым снижением), однако активность болезни сохранялась. При рентгенографии в динамике констатировано прогрессирование поражений суставов. Учитывая сохранение мягкотканых поражений, а также суставного и кожного синдрома (дактилит трех пальцев, энтезит двух ахилловых сухожилий, число болезненных суставов – 12, число припухших суставов – 12, DAS28 – 4,8, BSA – 75%, PASI – 45), прогрессирующее течение болезни, принято решение о назначении ГИБП. При стандартном обследовании выявлена положительная реакция Манту (квантифероновый тест также положительный), хотя рентгенологические изменения и признаки внелегочного туберкулеза отсутствовали. По поводу латентной туберкулезной инфекции проведен курс лечения изониазидом. На фоне профилактической терапии 1 год назад начато лечение устекинумабом в дозе 45 мг по стандартной схеме (5 введений в течение первого года, далее 1 введение каждые 3 месяца) в сочетании с метотрексатом 20 мг/нед. В результате комбинированной терапии отмечено быстрое улучшение состояния: через 3 месяца DAS28 снизился до 3,0, через 6 месяцев – до 2,3; BSA – до 11% и 6%, PASI – до 10 и 5, соответственно; в течение полугода достигнуто разрешение дактилита и энтезита. Спустя 6 месяцев доза метотрексата была снижена до 10 мг/нед. Пациентка регулярно наблюдается совместно с фтизиатрами – признаков реактивации туберкулезной инфекции не отмечено. В течение последнего года отмечается стойкая ремиссия псориатической болезни.

П.И. Новиков. Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует широкий спектр проявлений псориатической болезни, который включает в себя не только поражение кожи и суставов, но и мягкотканые поражения – в первую очередь дактилит и энтезит. Следует отметить, что традиционные базисные противовоспалительные препараты малоэффективны в отношении таких проявлений, а вовлечение сухожилий и энтезисов может определять тяжесть болезни и приводить к существенному снижению качества жизни. Устекинумаб – это полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, блокирующие ИЛ-12 и ИЛ-23 и предотвращающие их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1 на поверхности иммунных клеток. ИЛ-12 и ИЛ-23 секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности, макрофагами и дендритными клетками, и участвуют в

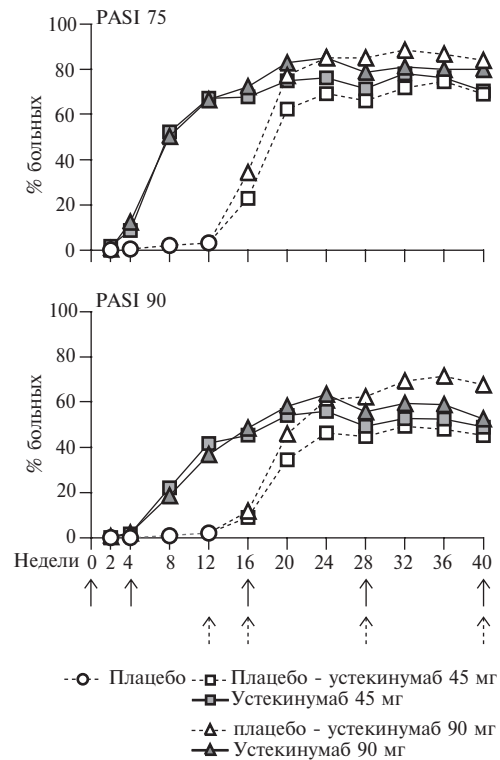


Рис. 1. Частота ответа по критериям PASI 75 и PASI 90 у больных псориазом в исследовании RHOENIX I. Стрелки – инъекции устекинума (сплошные – пациенты, рандомизированные в группы устекинумаба, прерывистые – пациенты, перешедшие на устекинумаб с плацебо через 12 недель).

различных иммунных реакциях, играющих ключевую роль в патогенезе псориаза [8]. Эффективность и безопасность устекинумаба были установлены в трех крупных клинических исследованиях III фазы, в которые были включены в целом 2899 взрослых пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом (PASI>12, PGA≥3 или поражение ≥10% площади поверхности кожи) длительностью по крайней мере 6 мес.

В рандомизированном, плацебо-контролируемом 76-недельном исследовании RHOENIX I 766 больных псориазом были распределены на три группы и получали плацебо или устекинумаб в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 и затем каждые 12 недель) [9]. Через 12 недель улучшение по критериям PASI 75 (первичная конечная точка) было достигнуто у 67,1% и 66,4% больных, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг, соответственно, и только 3,1% пациентов группы плацебо (p<0,0001). Частота практически полной ремиссии псориаза (PASI 90) в группах устекинумаба также была значительно выше (41,6% и 36,7%), чем в группе плацебо (2,0%). Действие препарата проявлялось в течение первых 2 недель и достигало максимума через 24 недели. К этому сроку частота ответа по критериям PASI 75 при лечении устекинумабом в дозах 45 и 90 мг достигла 76,1% и 85,0%, соответственно, причем примерно у

половины пациентов отмечалось практически полное разрешение поражения кожи (рис. 1). Через 40 недель пациентов, ответивших на лечение, повторно рандомизировали и продолжали терапию устекинумабом или переводили на плацебо. У большинства пациентов поддерживающая терапия обеспечивала сохранение достигнутого ответа через 76 недель, в то время как после отмены устекинумаба, наоборот, обычно наблюдалось ухудшение поражения кожи, начинавшееся через 16 недель после введения последней дозы препарата. Возобновление терапии устекинумабом в 85,6% случаев позволило вновь достичь ответа по критериям PASI 75 через 12 недель. После завершения исследования наблюдение пациентов было продолжено в течение 5 лет [10]. В конце указанного срока частота ответа по критериям PASI 75 у больных, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг, составила 63,4% и 72,0%, соответственно, частота ответа по критериям PASI 90 – 39,7% и 49,0%, а частота ответа по критериям PASI 100, т.е. полного разрешения поражения кожи, – 21,6% и 26,4%. Таким образом, длительная терапия устекинумабом не сопровождалась снижением эффективности препарата. У 80% больных псориазом наблюдается поражение ногтей, которое обычно с трудом поддается лечению. В исследовании PHOENIX I псориаз ногтей имелся у 545 пациентов. Через 24 недели индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI) в группах устекинумаба 45 и 90 мг уменьшился на 46,5% и 48,7%, соответственно.

В плацебо-контролируемое исследование PHOENIX II были включены 1230 больных псориазом, которые получали плацебо или устекинумаб в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 и затем каждые 12 недель) [11]. В этом исследовании устекинумаб в обеих дозах по частоте ответа на лечение (PASI 75) также достоверно превосходил плацебо (66,7% и 75,7% против 3,7%; $p < 0,0001$), причем достигнутый эффект сохранялся до конца исследования (52 недели). Протокол исследования PHOENIX II предполагал также изучение возможности повышения эффективности лечения путем увеличения кратности инъекций устекинумаба. У пациентов с частичным ответом на лечение (PASI 50-74) сокращение интервалов между инъекциями препарата в дозе 90 мг с 12 до 8 недель привело к достоверному увеличению частоты ответа по критериям PASI 75 с 33,3% до 68,8% ($p = 0,004$), в то время как интенсификация терапии устекинумабом в дозе 45 мг не сопровождалась улучшением результатов лечения. Таким образом, это исследование показало, что у относительно небольшой части пациентов, у которых не удается достичь ответа на лечение устекинумабом в начальной дозе, целесообразно применение препарата в дозе 90 мг каждые 8 недель. Гибкая схема дозирования устекинумаба в исследовании PHOENIX II привела к улучшению отдаленных результатов исследования по сравнению с таковыми в исследовании PHOENIX I. Например, через 244 недели, т.е. через 5 лет, ответ по критериям PASI 75 сохранялся у 79,1% и 80,8% пациентов, рандомизированных в группы устекинумаба 45 и 90 мг, соответственно, прак-

тически полное разрешение поражения кожи (PASI 90) было отмечено у 50,5% и 55,5% пациентов, а частота полного клиренса псориаза кожи достигла 28,1% и 31,3%, соответственно [12].

В рандомизированном исследовании АСCEPT у 903 больных псориазом устекинумаб в дозах 45 и 90 мг подкожно сравнивали с ингибитором ФНО- α этанерцептом [13]. Через 12 недель устекинумаб в обеих дозах по эффективности (PASI 75) достоверно превосходил этанерцепт (67,5% и 73,8% против 56,8%; $p = 0,01$ и $p < 0,001$) и оказывал более быстрое действие. Сходные результаты были получены при анализе частоты ответа по критериям PASI 90 (36,4% и 44,7% против 23,1%; $p < 0,001$). У пациентов, ответивших на лечение, через 12 недель инъекции ГИБП прекращали. Медиана времени до развития рецидива псориаза в группах устекинумаба (14,4-18,1 недели) достоверно превышала таковую в группе этанерцепта (7,3 недели). Более высокую эффективность устекинумаба подтверждал также тот факт, что примерно у половины пациентов, не ответивших на лечение этанерцептом, переход на инъекции ингибитора ИЛ-12/ИЛ-23 позволил достичь ответа по критериям PASI 75, а примерно у четверти пациентов – практически полной ремиссии псориаза (PASI 90).

А.С. Зыкова. Одним из доводов в пользу назначения устекинумаба, а не ингибитора ФНО- α в представленном наблюдении послужило наличие латентной туберкулезной инфекции. Хорошо известно, что лечение ингибиторами ФНО- α , особенно инфликсимабом, осложняется туберкулезом чаще, чем применение других ГИБП. Т. Tsai и соавт. специально изучали безопасность устекинумаба у больных псориазом и латентной туберкулезной инфекцией [14]. Авторы проанализировали результаты лечения 3177 пациентов с псориазом в 5 клинических исследованиях III фазы. Исходно у 167 (5,2%) из них был диагностирован латентный туберкулез и проводилась терапия изониазидом. Ни у одного пациента при лечении устекинумабом не было отмечено реактивации туберкулезной инфекции. По данным наблюдательного когортного исследования, проводившегося в обычной клинической практике, французские врачи также отдают предпочтение устекинумабу у пациентов с псориазом, сочетающимся с латентной туберкулезной инфекцией [15]. Интересные данные были недавно получены в регистре PSOLAR, одной из целью которого было изучить длительность продолжения лечения ГИБП у 4000 пациентов с псориазом [16]. Основной причиной прекращения терапии была утрата ответа на нее. По данным многофакторного анализа, пациенты прекращали прием инфликсимаба, адалимумаба или этанерцепта значительно быстрее, чем устекинумаба. Сходные результаты были получены при анализе результатов применения этих ГИБП в качестве препаратов второй и третьей линии. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение устекинумабом у пациентов с псориазом ассоциируется с более стойким ответом на лечение, чем терапия ингибиторами ФНО- α .

С.В. Моисеев. Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований III фазы показали, что устекинумаб является важным дополнением к арсеналу современных антипсориазных средств. У пациентов с бляшечным псориазом средне-тяжелого и тяжелого течения препарат оказывает быстрое действие, по эффективности превосходит ингибитор ФНО- α этанерцепт и в большинстве случаев позволяет достичь ответа на лечение (PASI 75), а примерно у половины больных – практически полного разрешения поражения кожи. Более того, устекинумаб вызывает значительное улучшение псориаза ногтей, который с трудом поддается терапии. Лечение устекинумабом рекомендуется начинать с дозы 45 мг (у пациентов с массой тела более 100 кг – 90 мг). При недостаточной эффективности препарата дозу увеличивают до 90 мг каждые 12 недель. При необходимости можно сократить интервал между инъекциями препарата с 12 до 8 недель.

П.И. Новиков. Как указано выше, ПсА развивается примерно у каждого третьего пациента с псориазом. Он характеризуется тяжелым течением и часто приводит к развитию деформации суставов [17,18]. Например, в одном исследовании эрозии костей в течение первых 2 лет были выявлены у 47% пациентов, хотя более половины из них получали стандартные базисные противовоспалительные препараты [19]. Выделяют несколько вариантов течения ПсА. Чаще всего встречается асимметричный моно- и олигоартрит (до 70% больных) или реже асимметричный полиартрит (поражение 5 и более суставов). Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также межфаланговые суставы кистей и стоп [2]. Возможно развитие и симметричного полиартрита, напоминающего ревматоидный артрит. Классическим вариантом ПсА является изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп. Изолированная дистальная форма наблюдается только у 5% больных ПсА, однако поражение дистальных межфаланговых суставов может отмечаться при других вариантах заболевания. К редким вариантам ПсА (не более 5% больных) относят также мутилирующий артрит (распространенная резорбция суставных поверхностей с укорочением пальцев кистей и/или стоп) и изолированный спондилит. Последний может сочетаться с воспалением периферических суставов. Частота поражения позвоночника у больных ПсА достигает 25-70% [2]. Типичные клинические проявления ПсА, имеющие важное диагностическое значение, включают в себя также дактилит (40-50% больных) и энтезит (30-50%) [1]. Дактилит – это острое или хроническое воспаление пальца, проявляющееся болью, припухлостью и покраснением кожи (“сосискообразные пальцы”) и часто сочетающееся с тяжелым эрозивным полиартритом [20]. Энтезит сопровождается болью и припухлостью в местах прикрепления сухожилий к костям (энтезисы), в частности в области прикрепления ахиллова сухожилия, и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латерального надмышечка плечевой кости, медиального мышечка

бедренной кости, верхнего края надколенника и др. Примером ПсА может служить следующее наблюдение.

М.В. Соколова. Больной В., 54 лет, водитель. В течение длительного времени (более 10 лет) страдает тяжелым ПсА с распространенным поражением суставов, в том числе кистей и стоп, умеренно распространенным кожным процессом. Признаков энтезита и поражения аксиального скелета не отмечалось. Получал терапию метотрексатом (до 25 мг/нед), лефлуномидом, сульфасалазином, в том числе в составе комбинированной терапии (метотрексат + сульфасалазин), НПВП в терапевтических дозах и глюкокортикостероиды с кратковременным и неполным эффектом. Три года назад в связи с сохранением высокой активности болезни, рентгенологическим прогрессированием и появлением признаков спондилита назначен инфликсимаб в дозе 3-4 мг/кг по схеме 0-2-6 и далее каждые 8 недель в комбинации с метотрексатом 25-20 мг/нед. В результате лечения в течение 3-4 месяцев достигнуто снижение активности болезни и постепенно отменены НПВП. Однако через 18 мес отмечено повышение активности ПсА. Попытки возобновления приема НПВП и глюкокортикостероидов в низкой дозе, повышение дозы инфликсимаба до 5 и 7 мг/кг и учащение инфузий (1 введение каждые 6 недель) не позволили добиться снижения активности артрита. В связи с неэффективностью инфликсимаба и рецидивом ПсА (DAS28 – 4,7; BSA – 15%; PASI – 12,5) был назначен устекинумаб в дозе 90 мг по стандартной схеме в комбинации с метотрексатом. Уже через 2 месяца приема устекинумаба констатировано снижение активности псориазического артрита (DAS28 – 2,4) и полное разрешение кожного псориаза. К настоящему времени продолжает терапию в течение более года без нежелательных эффектов и с хорошим клиническим результатом.

Е.А. Макаров. В представленном наблюдении обращает на себя внимание отсутствие корреляции между выраженностью псориаза и тяжестью ПсА, что характерно для псориазической болезни. Ограниченное поражение кожи, например, волосистой части головы, межгодовых складок может быть даже пропущено при недостаточно тщательном осмотре пациента. Кроме того, у 15-20% пациентов ПсА предшествует развитию псориаза кожи. С другой стороны, примерно у 15% пациентов с псориазом, которых наблюдают дерматологи, имеется недиагностированный ПсА [21]. Заподозрить диагноз ПсА позволяют наличие псориаза не только у самого пациента (в том числе в анамнезе), но и у его родственников, асимметричность поражения суставов, поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп и позвоночника/крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, отсутствие ревматоидного фактора (табл. 1). Повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка и/или СОЭ наблюдается только у 40% пациентов с ПсА [1]. Валидированные критерии диагностики ПсА отсутствуют, однако в 2006 году были предложены классификационные критерии этого заболевания (CASPAR; табл.

ТАБЛИЦА 1. Отличительные признаки различных видов артрита

Показатели	ПсА	Ревматоидный артрит	Подагра	Остеоартрит
Распределение поражения суставов	Асимметричное	Симметричное	Асимметричное	Асимметричное
Число пораженных суставов	Олигоартрит	Полиартрит	Моно/олигоартрит	Моно/олигоартрит
Локализация поражения суставов кистей и стоп	Дистальные	Проксимальные	Дистальные	Дистальные
Поражение суставов пальцев	Все суставы пальца	Одни и те же суставы разных пальцев	Обычно моноартрит	Одни и те же суставы разных пальцев
Цианотично-багровое окрашивание кожи	Да	Нет	Да	Нет
Поражение позвоночника	Часто	Нечасто	Отсутствует	Невоспалительное
Сакроилиит	Часто	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

2) [22]. Наличие по крайней мере 3 баллов по перечисленным пяти критериям у пациента с воспалительным заболеванием опорнодвигательного аппарата (артрит, спондилит или энтезит) позволяет диагностировать ПсА со специфичностью 98,7% и чувствительностью 91,4%.

Н.М. Буланов. Изолированный спондилит при псориазе встречается редко, однако поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений может сочетаться с другими вариантами ПсА. Соответственно, при обследовании пациентов с псориазом и/или ПсА необходимо обращать внимание на наличие хронической воспалительной боли в спине (>3 мес), критериями которой являются следующие (по крайней мере 4 из 5) [2]:

- появление в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Диагноз спондилита у пациентов с воспалительной болью в спине может быть установлен при наличии ограничения подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях и/или признаков двустороннего сакроилиита II стадии или одностороннего сакроилиита III–IV стадии на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофитов или паравертебральных оксифитов на рентгенограмме позвоночника в боковой или прямой проекции или активного сакроилиита при магнитно-резонансной томографии.

С.В. Моисеев. Подходы к лечению ПсА были недавно изложены в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) [23,24]. В рекомендациях EULAR указано, что целью лечения ПсА является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (*Treat to Target*), которое позволяет замедлить или предупредить прогрессирование рентгенологических признаков артрита. Для оценки активности ПсА и ответа на лечение обычно используют критерии PsARC (число болезненных и припухших суставов, общая оценка активности ПсА врачом и больным), а также счет DAS или DAS28. По критериям PsARC об улучшении свидетельствуют уменьшение общей оценки активности ПсА пациентом или врачом на 1 пункт и более и уменьшение числа болезненных

или припухших суставов по крайней мере на 30%. Критериями ремиссии считают отсутствие клинических и лабораторных признаков активности заболевания, а также энтезита и дактилита [23]. У пациентов с периферическим артритом, особенно при наличии поражения нескольких суставов, структурных изменений, лабораторных признаков активности (высокие СОЭ и уровень С-реактивного белка) и/или внесуставных проявлений, лечение целесообразно начинать с метотрексата (эффективная доза составляет 15-25 мг/нед). Альтернативой метотрексату при плохой переносимости препарата могут служить лефлуномид или сульфасалазин. При наличии моноартрита или олигоартрита, а также дактилита и энтезита возможно локальное введение глюкокортикостероидов, однако системного применения препаратов этой группы следует по возможности избегать. ГИБП обычно назначают при неэффективности по крайней мере одного стандартного БПВП. Более раннее применение ГИБП возможно при наличии противопоказаний к лечению БПВП, а также неблагоприятных прогностических факторов, таких как полиартрит (число болезненных или припухших суставов 5 и более), эрозивные изменения суставов при рентгенографии, функциональные нарушения, активный энтезит и/или дактилит, не отвечающие на лечение НПВП или локальные инъекции глюкокортикостероидов, преимущественное поражение позвоночника, которое не удастся контролировать НПВП. Среди ГИБП у пациентов с периферическим артритом exper-

ТАБЛИЦА 2. Классификационные критерии ПсА (CASPAR)

Признаки	Баллы
1. Псориаз:	
псориаз в момент осмотра	2
псориаз в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный результат теста на РФ (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухлость всего пальца при осмотре	1
дактилит в анамнезе (зафиксированный ревматологом)	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

ТАБЛИЦА 3. Частота ответа (%) по критериям АКР на лечение устекинабом у больных активным ПсА в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы

	PSUMMIT-1			PSUMMIT-2			
	АКР20	АКР50	АКР70	АКР20	АКР50	АКР70	АКР20*
Плацебо	23	9	2	23	7	3	15
Устекинумаб							
45 мг	42	25	12	44	18	7	37
90 мг	50	28	14	44	23	9	35

Примечание: *у пациентов, не ответивших на ингибиторы ФНО-α

ты EULAR препаратами первой линии считают ингибиторы ФНО-α, а устекинумаб и секукинумаб рассматривают как препараты второй линии, которые следует назначать при неэффективности по крайней мере одного ингибитора ФНО-α. В то же время в рекомендациях GRAPPA указано, что пациентам с периферическим артритом, не ответившим на лечение стандартными БПВП, могут быть назначены не только ингибиторы ФНО-α, но и устекинумаб и секукинумаб. Если лечение ГИБП по тем или иным причинам невозможно, применяют апремиласт, ингибирующий фосфодиэстеразу 4-го типа.

П.И. Новиков. Представленное наблюдение иллюстрирует эффективность устекинумаба, лечение которым позволило достичь ремиссии не только ПсА, но и псориаза кожи. Отдельно следует обратить внимание на быстроту развития клинического эффекта как в отношении кожного синдрома, так и суставных проявлений. Утрата ответа на инфликсимаб, возможно, объяснялась образованием нейтрализующих антител к этому препарату, который обладает достаточно высокой иммуногенностью. Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении ПсА изучались в двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы – PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2 [25,26]. В исследовании PSUMMIT-1 были включены 615 больных активным ПсА, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, которым проводили лечение плацебо или устекинумабом в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 и затем каждые 12 недель). Если через 12 недель не удавалось достичь адекватного ответа (уменьшение счета болезненных и припухших суставов менее чем на 5%), то пациентов группы плацебо переводили на устекинумаб 45 мг, а у больных, получавших устекинумаб 45 мг, дозу препарата увеличивали до 90 мг. Первичной конечной точкой служила частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 20) через 24 недели. По эффективности устекинумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо. При этом сопутствующая терапия метотрексатом не оказывала существенного влияния на результаты лечения (частота ответа по критериям АКР у пациентов, получавших устекинумаб в сочетании с метотрексатом или без метотрексата, составила 44,5% и 47,5%, соответственно). Устекинумаб вызывал значительное улучшение псориаза кожи, дактилита и энтезита, а также спондилита (счета BASDAI). При продолжении лечения до 100 недель, т.е. в течение около 2 лет, было отмечено нара-

стание эффекта препарата в отношении дактилита и энтезита. Например, через 2 года медиана снижения счета дактилита и счета энтезита у пациентов, первоначально рандомизированных в группы устекинумаба, составила 100%. Одновременно наблюдалось дальнейшее уменьшение доли пациентов, у которых сохранялись остаточные признаки дактилита или энтезита.

В рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование PSUMMIT-2, имевшее сходный дизайн, были включены около 300 больных активным ПсА. В отличие от PSUMMIT-1, более чем у половины пациентов, принявших участие в этом исследовании, ранее применялись ингибиторы ФНО-α, причем большинство больных имели опыт лечения несколькими препаратами этой группы, а 70% из них прекратили терапию из-за недостаточной эффективности. Хотя выборка исследования была относительной небольшой и состояла из достаточно “сложных” больных, первичная конечная точка была достигнута – через 24 недели по частоте ответа по критериям АКР 20 устекинумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо. Как и ожидалось, у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО-α, эффективность устекинумаба была несколько ниже, однако и в этой выборке у значительной части больных удалось добиться адекватного ответа на лечение (табл. 3). Как и в исследовании PSUMMIT-1, устекинумаб вызывал улучшение поражения кожи, энтезита, а также счета BASDAI у пациентов со спондилитом. Результаты мета-анализа исследований PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2 показали также, что лечение устекинумабом в течение 24 недель задерживает прогрессирование структурных изменений суставов у больных ПсА [27].

Переносимость устекинумаба в клинических исследованиях у больных псориазом и ПсА была хорошей, а общая частота нежелательных явлений не отличалась от таковой в группах плацебо. У пациентов с ПсА основными нежелательными явлениями были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Частота образования антител к устекинумабу в течение 52-76 недель в исследованиях у больных псориазом составила всего 5,1-5,4%.

С.В. Моисеев. Изучение механизмов развития псориаза открыло новые перспективы в лечении этого заболевания и послужило основанием для применения ГИБП, которые оказывают действие на все проявления псориазической болезни, в том числе поражение кожи, суставов, позвоночника, энтезит и дактилит. Перво-

начально с этой целью использовали ингибиторы ФНО- α , однако в последние годы были созданы новые препараты, в частности устекинумаб (Стелара) – моноклональное антитело, блокирующее эффекты ИЛ-12 и ИЛ-23, которые играют важную роль в патогенезе псориаза и ПсА. Эффективность и безопасность этого препарата установлены в крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, результаты которых позволяют рассматривать устекинумаб как альтернативу ингибиторам ФНО- α у пациентов с псориазом и ПсА, не ответивших на стандартные средства. Устекинумаб предназначен для подкожного введения и характеризуется удобной схемой применения (первые две инъекции выполняют с интервалом в 4 недели, после чего препарат вводят каждые 12 недель). Данные клинических исследований устекинумаба подтверждены результатами наблюдательных исследований, показывающих быстрый клинический эффект препарата и устойчивый результат терапии у пациентов с псориазом и ПсА. В клинических исследованиях иммуногенность устекинумаба была низкой (формирование антител к препарату было отмечено всего в 5% случаев), что может способствовать сохранению достигнутого ответа в отдаленном периоде.

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(12):496-509.
2. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):650-9.
3. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 320 с.
4. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(10):957-70.
5. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. *Клин фармакол тер* 2017; 26(2):5-12.
6. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol* 2015;135:2189-97.
7. Shiba M, Kato T, Funasako M, et al. Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan. *PLoS One* 2016;11:e0149316.
8. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза. *Современная ревматология* 2015;9(2): 51-6.
9. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. 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.
10. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1535-45.
11. 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.
12. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up.

- Br J Dermatol 2015;172(5):1371-83.
13. Griffiths CE, 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.
14. Tsai TF, Ho V, Song M, et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol* 2012;167(5):1145-52.
15. Sbidian E, Giboin C, Bachelez H, et al. Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis: real-life analysis from the Psobiotec cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jun 13. doi: 10.1111/jdv.14406. [Epub ahead of print].
16. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(7):1148-58.
17. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:809-12.
18. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42: 778-83.
19. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1460-8.
20. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
21. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:915-23.
22. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
23. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
24. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71.
25. 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;382:780-9.
26. 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 antitumour 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;73:990-9.
27. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. 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;73:1000-6.

Ustekinumab in the treatment for psoriasis and psoriatic arthritis

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, N.M. Bulanov, E.A. Makarov, E.M. Schegoleva, A.S. Zykova, M.V. Sokolova

The authors review the current diagnosis and treatment of psoriasis and psoriatic arthritis and present the clinical cases illustrating the efficacy of ustekinumab (human monoclonal antibody that blocks interleukins 12 and 23 and their interaction with IL-12R- β 1 at the surface of immune cells).

Key words. *Psoriasis, psoriatic arthritis, diagnosis, treatment, ustekinumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 80-86.