



Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с активным псориатическим артритом: результаты 1-летнего многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы PSUMMIT 1

Iain B. McInnes*, Arthur Kavanaugh*, Alice B. Gottlieb, Lluís Puig, Proton Rahman, Christopher Ritchlin, Carrie Brodmerkel, Shu Li, Yuhua Wang, Alan M. Mendelsohn, Mittie K. Doyle, от имени исследовательской группы PSUMMIT 1

Реферат

Обоснование. Многие пациенты с псориазом страдают от псориатического артрита — хронического воспалительно-го поражения периферических синовиальных, аксиальных и энтезиальных структур. Эффективным средством при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза считается препарат полностью человеческих моноклональных антител устекинумаб. Нами было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности устекинумаба у пациентов с активным псориатическим артритом.

Методы. В III фазе данного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в 104 клинических центрах Европы, Северной Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона, участвовали взрослые лица с активным псориатическим артритом (не менее 5 болезненных и не менее 5 отечных суставов, уровень С-реактивного белка не менее 3 мг/л), которых случайным образом распределили в три группы (соотношение 1:1:1, метод динамической централизованной рандомизации на основе алгоритма системы интерактивного голосового ответа): группу, получавшую 45 мг устекинумаба, группу, получавшую 90 мг устекинумаба, и группу, получавшую плацебо, исходно, через 4 нед. и далее каждые 12 нед. Через 16 нед. пациентов с улучшением менее чем на 5 % числа болезненных и отечных суставов считали преждевременно выбывшими и назначали 45 мг устекинумаба (если они принадлежали к группе плацебо) или 90 мг устекинумаба (если они принадлежали к группе 45 мг устекинумаба). Через 24 нед. всем пациентам из группы плацебо назначали устекинумаб в дозе 45 мг, который они продолжали получать до 28-й недели и далее каждые 12 нед. Основным оцениваемым показателем было улучшение показателя индекса Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR20) более чем на 20 % через 24 нед. Данное исследование зарегистрировано на сайтах: ClinicalTrials.gov (NCT01009086) и EudraCT (2009-012264-14).

Результаты. Поступившие в период с 30 ноября 2009 г. по 30 марта 2011 г. 615 пациентов были случайным образом распределены в три группы: 206 — в группу плацебо, 205 — в группу 45 мг устекинумаба и 204 — в группу 90 мг устекинумаба. Через 24 нед. ACR20 достигло большее число пациентов, получавших устекинумаб (87 [42,4 %] из 205 в группе 45 мг и 101 [49,5 %] из 204 в группе 90 мг), чем в группе плацебо (47 [22,8 %] из 206) ($p < 0,0001$ для обоих сравнений); ответ на лечение сохранялся до 52 нед. Через 16 нед. доля пациентов с нежелательными явлениями была сходной среди пациентов из групп, получавших устекинумаб, и в группе плацебо (171 [41,8 %] из 409 и 86 [42,0 %] из 205 соответственно).

Заключение. Устекинумаб значительно эффективнее плацебо в лечении активного псориатического артрита и может использоваться в качестве метода лечения, альтернативного уже одобренным биологическим препаратам.

Спонсоры. Выполнено при поддержке Janssen Research & Development.

Введение

Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание, поражающее периферические синовиальные, аксиальные и энтезиальные структуры, ассоциированное с кожным псориазом и поражением ногтей пластин.¹ У значительной доли пациентов с псориазом развивается псориатический артрит,^{2,3} существенно снижающий качество жизни, сопровождающийся тяжелыми сопутствующими состояниями и связанный с повышенной смертностью.^{4,9}

Традиционная терапия псориатического артрита обычно начинается с применения болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов и нестероидных противовоспалительных средств, затем при

необходимости назначаются блокаторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Считается, что главную роль в развитии воспаления при псориазе играют Т-хелперы 17-го типа (Th17), поэтому в настоящее время исследуются различные биологические препараты, направленные против интерлейкинов-17 и -23.¹⁰⁻¹⁵

Устекинумаб представляет собой препарат полностью человеческих моноклональных антител класса IgG 1 κ , которые специфически связываются с общей для интерлейкинов-12 и -23 субъединицей p40. Эффективность при лечении бляшечного псориаза и благоприятный профиль безопасности устекинумаба были подтверждены в крупном исследовании III фазы,¹²⁻¹⁴ и данный препарат был одобрен для лечения среднетяжелой форм

Lancet 2013; 382: 780–89

Опубликовано онлайн 13 июня 2013 г.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60594-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60594-2)

* Данные авторы внесли одинаковый вклад в исследование.

Glasgow Biomedical Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, UK (I B McInnes MD); University of California, San Diego, San Diego, CA, USA (Prof A Kavanaugh MD); Tufts Medical Center, Boston, MA, USA (A B Gottlieb MD); Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (L Puig MD); Memorial University, St Clare's Mercy Hospital, St John's, NL, Canada (P Rahman MD); University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA (C Ritchlin MD); Janssen Research & Development, Spring House, PA, USA (C Brodmerkel PhD, S Li PhD, Y Wang PhD, A M Mendelsohn MD); and Alexion Pharmaceuticals, Translational Medicine Group, Cambridge, MA, USA (M K Doyle MD)

Адрес для переписки: Dr Iain B McInnes, Glasgow Biomedical Research Centre, University of Glasgow, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, UK

iain.mcinnnes@glasgow.ac.uk

мы псориаза. Во II фазе исследования¹⁵ устекинумаб в большей степени, чем плацебо, снижал выраженность симптомов и повышал качество жизни у пациентов с активным псориатическим артритом. В связи с этим бы-

ло принято решение провести III фазу плацебо-контролируемого исследования PSUMMIT 1 для дальнейшей оценки безопасности и эффективности устекинумаба у пациентов с активным псориатическим артритом.

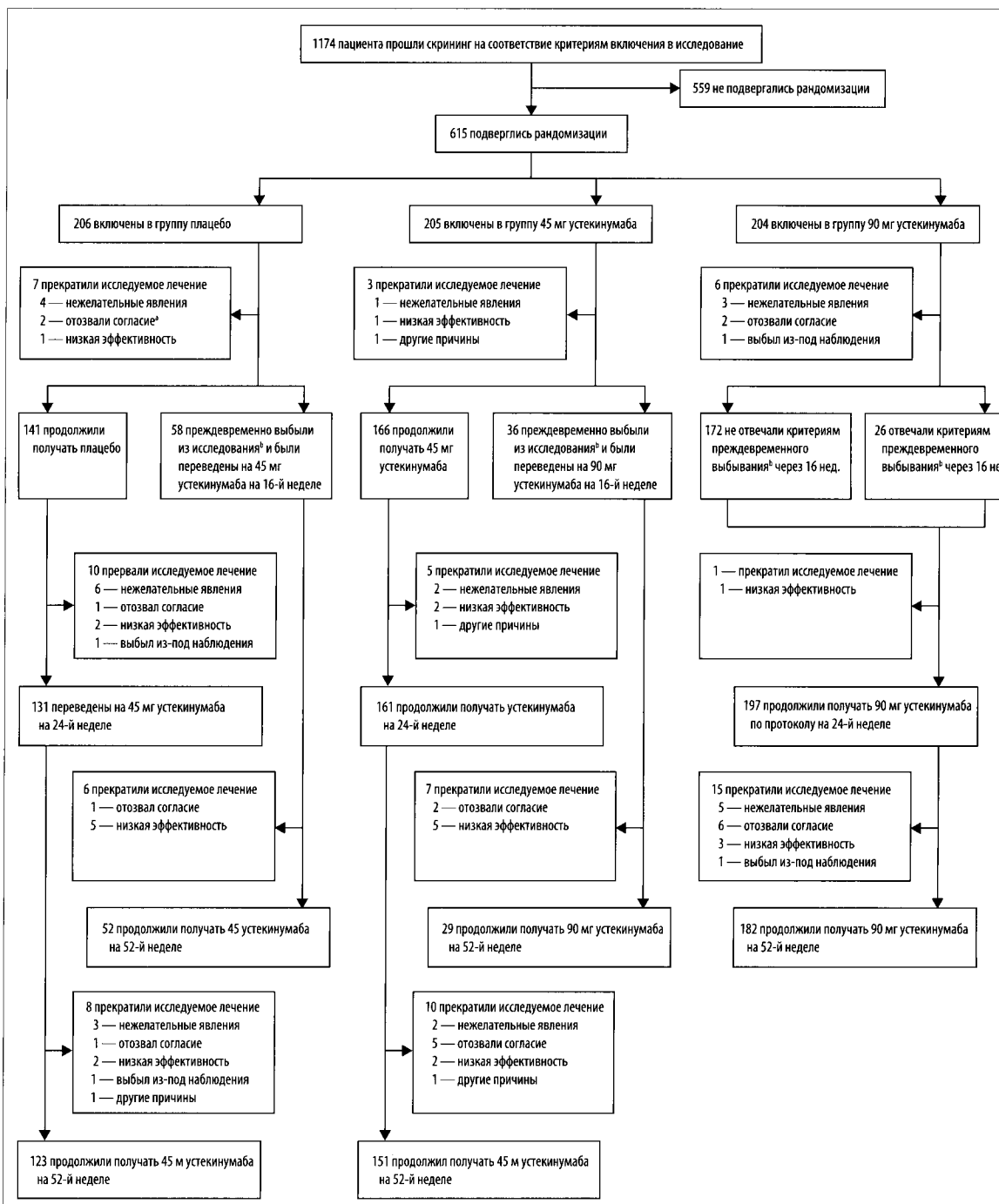


Рис. 1. Дизайн исследования

К выбывшим из исследования из-за нежелательных явлений относятся также пациенты, прекратившие получать препарат из-за ранее имевшихся расстройств.

* Включая 1 пациента, прошедшего рандомизацию, но не получавшего лечения.

† Пациенты с улучшением менее чем на 5% по сравнению с исходным состоянием по числу болезненных и отечных суставов через 16 нед. также считались выбывшими из исследования.

Методы

Дизайн исследования и участники

PSUMMIT 1 — рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное в 104 клинических центрах 14 стран: в Австралии, Австрии, Канаде, Финляндии, Германии, Венгрии, Латвии, Литве, Новой Зеландии, Польше, России, Испании, Великобритании и США. Пациентов включали в исследование в отдельных клинических центрах через клиники, направления из других учреждений и посредством рекламных объявлений. Включенные в исследование пациенты прошли скрининг и были случайным образом распределены по группам в период с 30 ноября 2009 г. по 30 марта 2011 г. Через 52 нед., 12 июля 2012 г., база данных была заблокирована. Исследование было продолжено, блокирование базы данных было запланировано через 108 нед. на июль 2013 г. Характеристики когорт были определены проспективно. В исследование были включены взрослые пациенты с активным псориатическим артритом на протяжении не менее 6 мес., сохраняющимся, несмотря на 3 мес. или более терапии болезнью-модифицирующими противовоспалительными средствами или 4 нед. и более лечения нестероидными противовоспалительными средствами либо их комбинацией, или имеющие непереносимость данных видов терапии. Активным считался псориатический артрит исходно с отечностью 5 суставов и более (из 66), болезненностью 5 суставов и более (из 68), уровнем С-реактивного белка (СРБ) не менее 3 мг/л (верхняя граница нормы 10 мг/л) и наличием при осмотре или указанным в анамнезе бляшечным псориазом (см. приложение).

Исследование было проведено согласно принципам Хельсинкской декларации и одобрено Международным комитетом по гармонизации надлежащей клинической практики. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен экспертными советами организаций или этическими комитетами всех медицинских учреждений и соответствовал всем национальным требованиям к проводимым клиническим исследованиям. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Рандомизация и маскирование

Пациенты были случайным образом распределены в три группы (1:1:1): группу, получавшую подкожно 45 мг устекинумаба, группу, получавшую 90 мг устекинумаба, или группу, получавшую плацебо, исходно, через 4 нед. и далее каждые 12 нед. Через 16 нед. пациентов с улучшением менее чем на 5 % числа болезненных и отечных суставов считали преждевременно выбывшими и назначали 45 мг устекинумаба (если они принадлежали к группе плацебо) или 90 мг устекинумаба (если они принадлежали к группе 45 мг устекинумаба). Пациентам, получавшим 90 мг устекинумаба, продолжали маскированное введение препарата. Пациенты, получавшие плацебо и не выбывшие из исследования, были переведены на 45 мг устекинумаба на 24-й, 28-й неделях и далее каждые 12 нед. В группе устекинумаба пациенты получали только инъекции плацебо на 20-й и 24-й неделях для сохранения маскирования. Сопутствующую терапию продолжали до 52-й недели (см. приложение).

Динамическая центральная рандомизация была основана на алгоритме системы интерактивного голосового ответа и позволила минимизировать разнородность пациентов в группах лечения по всем оцениваемым показателям: месту проведения исследования, исходной массе тела

(≤ 100 или > 100 кг), применению метотрексата исходно (да или нет). На основании данного алгоритма интерактивная система присваивала каждому пациенту уникальный код, по которому проводили распределение и назначали лечение. Все участвовавшие в исследовании медицинские работники и пациенты были маскированы, упаковки всех лекарственных средств выглядели одинаково. Для сохранения маскирования каждое введение исследуемого препарата сопровождалось двумя подкожными инъекциями (одна инъекция плацебо и одна — устекинумаба или две инъекции плацебо), проводимыми одинаковым способом в две разные области. В ходе исследования номера шприцев из упаковок заносились в электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК). Страницы ЭИРК, посвященные эффективности и безопасности препарата, заполнялись только после введения пароля определенными, имеющими доступ, участниками исследования. Через 24 нед. база блокировалась, данные раскрывались для спон-

	Плацебо (n = 206)	Устекинумаб 45 мг (n = 205)	Устекинумаб 90 мг (n = 204)
Мужчины	108 (52,4 %)	106 (51,7 %)	116 (56,9 %)
Возраст, лет	48 (39–57)	48 (39–55)	47 (38,5–54)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (25,4–35,2)	29,4 (25,6–33,9)	30,0 (25,7–34,2)
Длительность заболевания, годы			
Псориатический артрит	3,6 (1,0–9,7)	3,4 (1,2–9,2)	4,9 (1,7–8,3)
Псориаз	13,1 (5,3–23,5)	12,0 (4,1–22,2)	14,1 (5,4–22,4)
Пациенты с псориазом на ≥ 3 % площади тела	146 (70,9 %)	145 (70,7 %)	149 (73,0 %)
Значение PASI	8,8 (4,4–14,3)	7,1 (3,3–15,3)	8,4 (4,8–14,7)
Значение DLQI	11 (5–18)	10 (5–16)	9 (5–16)
Число отечных суставов	12 (8–19)	10 (7–15)	10 (7–16)
Число болезненных суставов	22 (13–33)	18 (12–28)	20 (12–32)
СРБ, мг/л	9,6 (6,0–18,6)	10,0 (5,9–21,1)	12,3 (6,5–21,7)
Значение HAQ-DI	1,3 (0,8–1,8)	1,3 (0,8–1,8)	1,3 (0,8–1,6)
DAS28–CRP	5,2 (4,4–6,0)	5,2 (4,6–5,7)	5,2 (4,6–5,8)
Дактилит ≥ 1 пальца	96 (46,6 %)	101 (49,3 %)	99 (48,5 %)
Индекс дактилита	4,5 (2–10)	4 (2–9)	4 (2–11)
Энтезит	145 (70,4 %)	142 (69,3 %)	154 (75,5 %)
Индекс энтезита*	4 (2–8)	4 (2–7)	5 (2–8)
Общие баллы по SF-36			
Психическая составляющая	42,5 (37,2–46,2)	42,8 (38,7–48,0)	41,8 (37,7–46,9)
Физическая составляющая	35,8 (31,8–40,1)	35,5 (30,6–40,1)	36,5 (30,2–40,1)
Метотрексат	96 (46,6 %)	99 (48,3 %)	101 (49,5 %)
Доза, мг/нед.	15,0 (12,5–20,0)	15 (10–20)	15 (15–20)
Средняя доза (стандартное отклонение), мг/нед.	15,8 (4,7)	15,9 (4,8)	16,5 (4,8)
Системные кортикостероиды	32 (15,5 %)	36 (17,6 %)	28 (13,7 %)
Доза, мг/сут	5,0 (5,0–7,5)	7,5 (5–10)	5 (5–10)
Средняя доза (стандартное отклонение), мг/сут	5,9 (2,2)	6,9 (2,8)	6,9 (2,6)
Нестероидные противовоспалительные средства	151 (73,3 %)	156 (76,1 %)	151 (74,0 %)
Данные приведены в виде n (%) или медианы (межквартильный интервал), если не указано иное. Значение PASI варьировало от 0 до 72, значение DLQI — от 0 до 30, HAQ-DI — от 0 до 3, индекс дактилита — от 1 до 60, индекс энтезита — от 1 до 15, общий балл по SF-36 — от 0 до 100. Подсчет отечных суставов включал оценку поражения 66 суставов, а болезненных — 68 суставов.			
PASI — индекс площади и тяжести псориаза; DLQI — дерматологический индекс качества жизни; HAQ-DI — опросник состояния здоровья; индекс инвалидизации; DAS28–CRP — индекс активности заболевания по 28 суставам и уровню С-реактивного белка; SF-36 — краткий опросник качества жизни из 36 пунктов; СРБ — С-реактивный белок.			
*Модифицированный для псориатического артрита Маастрихтский индекс анкилозирующего спондилита и энтезита			

Таблица 1. Исходные демографические данные пациентов и характеристики заболевания

сора и подвергались анализу, тогда как пациенты продолжали участие в исследовании. Медицинские учреждения и пациенты оставались маскированными, пока не был проведен анализ данных последнего пациента через 108 нед., затем базу блокировали.

Оцениваемые показатели

Исследуемыми показателями были оценка по шкале Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR)¹⁶ и индекс активности артрита в 28 суставах, измеренный на основании CRP (DAS28-CRP). Согласно данным Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism —

EULAR), хорошим или умеренным ответом считали балл менее 2,6.¹⁷⁻²⁰ Обученные организацией-спонсором врачи применяли индекс определения площади и тяжести псориаза²¹ для оценки ответа на терапию со стороны кожи у пациентов с псориазом, исходно поражавшим менее 3 % площади тела. Также для оценки физической активности заполнялся опросник оценки состояния здоровья с индексом инвалидизации (HAQ-DI).²²

Мы оценивали дактилит 20 пальцев кистей и стоп по шкале от 0 до 3 баллов (0 — нет дактилита, 3 — тяжелый дактилит). Болезненность энтезов изучалась по 15 областям тела (0 — отсутствие, 1 — наличие) с использованием модифицированного для псориатического артрит

См. онлайн-приложение

	Плацебо (n = 206)	Устекинумаб 45 мг (n = 205)	% различий между 45 мг и плацебо (95% ДИ)	p (45 мг vs плацебо)	Устекинумаб 90 мг (n = 204)	% различий между 90 мг и плацебо (95% ДИ)	p (90 мг vs плацебо)	Всего для устекинумаба (n = 409)	p (группы устекинумаба vs плацебо)
Достигли ACR20	47 (22,8 %)	87 (42,4 %)	19,6 (10,8–28,5)	< 0,0001	101 (49,5 %)	26,7 (17,8–35,6)	< 0,0001	188 (46 %)	< 0,0001
Достижение ACR20 с учетом приема метотрексата									
Да	25/96 (26 %)	43/99 (43,4 %)	—	—	46/101 (45,5 %)	—	—	89/200 (44,5 %)	—
Нет	22/110 (20 %)	44/106 (41,5 %)	—	—	55/103 (53,4 %)	—	—	99/209 (47,4 %)	—
Достигли ACR50	18 (8,7 %)	51 (24,9 %)	16,1 (9,1–23,2)	< 0,0001	57 (27,9 %)	19,2 (11,9–26,5)	< 0,0001	108 (26,4 %)	< 0,0001
Достигли ACR70	5 (2,4 %)	25 (12,2 %)	9,8 (4,8–14,7)	0,0001	29 (14,2 %)	11,8 (6,6–17,0)	< 0,0001	54 (13,2 %)	< 0,0001
DAS28-CRP/EULAR ^a	71 (34,5 %)	135 (65,9 %)	—	< 0,0001	138 (67,6 %)	—	< 0,0001	273 (66,7 %)	< 0,0001
DAS28-CRP < 2,6	17 (8,3 %)	42 (20,5 %)	—	0,0004	40 (19,6 %)	—	0,0009	82 (20 %)	0,0002
Пациенты с дактилитом ^b	70/92 (76,1 %)	56/99 (56,6 %)	—	0,0050	53/95 (55,8 %)	—	0,0038	109/194 (56,2 %)	0,0013
Пациенты с энтезитом ^c	111/137 (81 %)	96/140 (68,6 %)	—	0,0179	90/148 (60,8 %)	—	0,0002	186/288 (64,6 %)	0,0006
Достигли PASI75 ^d	16/146 (11 %)	83/145 (57,2 %)	46,3(36,8–55,8)	< 0,0001	93/149 (62,4 %)	51,5 (42,2–60,7)	< 0,0001	176/294 (59,9 %)	< 0,0001
Достигли PASI75 с учетом приема метотрексата									
Да	10/66 (15,2 %)	32/66 (48,5 %)	—	—	38/69 (55,1 %)	—	—	70/135 (51,9 %)	—
Нет	6/80 (7,5 %)	51/79 (64,6 %)	—	—	55/80 (68,8 %)	—	—	106/159 (66,7 %)	—
BASDAI ^e									
BASDAI20	16/61 (26,2 %)	25/51 (49,0 %)	—	0,0131	35/60 (58,3 %)	—	0,0005	60/111 (54,1 %)	0,0005
BASDAI50	8/61 (13,1 %)	12/51 (23,5 %)	—	0,1328	19/60 (31,7 %)	—	0,0137	31/111 (27,9 %)	0,0232
BASDAI70	0/61 (0,0 %)	7/51 (13,7 %)	—	0,0030	9/60 (15,0 %)	—	0,0021	16/111 (14,4 %)	0,0021
HAQ-DI									
Улучшение ≥ 0,3 пункта	58 (28,2 %)	98 (47,8 %)	—	< 0,0001	97 (47,5 %)	—	< 0,0001	195 (47,7 %)	< 0,0001
Изменение от исходного уровня	0,00 (–0,38 ... +0,13)	–0,25 (–0,63 ... 0,00)	–0,25 (–0,25 ... –0,13)	< 0,0001	–0,25 (–0,75 ... 0,00)	–0,25 (–0,38 ... –0,13)	< 0,0001	–0,25 (–0,63 ... 0,00)	< 0,0001
Изменение SF-36 по сравнению с исходными данными									
Психическая составляющая	0,3 (–3,3 ... +7,2)	2,7 (–2,7 ... +9,5)	—	0,0654	4,4 (–1,4 ... +11,0)	—	0,0010	3,5 (–2,3 ... +10,6)	0,0033
Физическая составляющая	1,2 (–2,3 ... +5,2)	3,9 (–1,3 ... +10,7)	—	< 0,0001	5,8 (0,6–10,9)	—	< 0,0001	4,7 (–0,1 ... +10,8)	< 0,0001
DLQI ^d									
Изменение по сравнению с исходным	–1 (–5 ... +2)	–6 (–11 ... –2)	—	< 0,0001	–6 (–12 ... +3)	—	< 0,0001	–6 (–11 ... –2)	< 0,0001
Балл 0 или 1 ^f	11/132 (8,3 %)	48/129 (37,2 %)	—	< 0,0001	71/134 (53 %)	—	< 0,0001	119/263 (45,2 %)	< 0,0001

Данные приведены в виде n (%), n/N (%) или медианы (межквартильный интервал).

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ACR20, ACR50, ACR70 — улучшение по крайней мере на 20, 50 и 70 % соответственно по критериям Американской коллегии ревматологов; DAS28-CRP — индекс активности заболевания по 28 суставам и уровню С-реактивного белка; EULAR — Европейская лига по борьбе с ревматизмом; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; BASDAI — Батский индекс активности анкилозирующего спондилита; HAQ-DI — опросник состояния здоровья, индекс инвалидизации; SF-36 — краткий опросник качества жизни из 36 пунктов; DLQI — дерматологический индекс качества жизни.

^a Выраженный или умеренный ответ по EULAR DAS28-CRP.

^b У пациентов с дактилитом ≥ 1 пальца исходно.

^c У пациентов со значением Маастрихтского индекса анкилозирующего спондилита и энтезита ≥ 1 исходно.

^d У пациентов с псориазом ≥ 3 % площади тела исходно.

^e Оценивалась у пациентов со спондилитом и поражением периферических суставов исходно.

^f У пациентов с DLQI > 1 исходно.

Таблица 2. Сравнение эффективности устекинумаба и плацебо у рандомизированных пациентов через 24 недели

(для включения в оценку левого и правого прикреплений подошвенной фасции) Маастрихтского индекса анкилозирующего спондилита и энтезита.²³ Активность спондилоартрита оценивалась с помощью Батского индекса активности анкилозирующего спондилоартрита (Bath ankylosing spondylitis disease activity index — BASDAI), который применяется для измерения степени поражения позвоночника при анкилозирующем спондилите, но еще не одобрен для псориатического артрита.²⁴ Качество жизни определялось на основании краткого опросника из 36 пунктов²⁵ и дерматологического индекса качества жизни,²⁶ что позволяло оценить влияние поражения кожи на повседневную деятельность (см. приложение).

Основным оцениваемым показателем эффективности была доля пациентов с улучшением не менее чем на 20% по критериям ACR (ACR20) через 24 нед. Дополнительными оцениваемыми показателями были разница между исходными и определенными через 24 нед. результатами опросника HAQ-DI, доля пациентов с улучшением по индексу площади и тяжести псориаза по крайней мере на 75%, улучшением по критериям ACR по крайней мере на 50 (ACR50) и 70% (ACR70) через 24 нед.

Статистический анализ

В приложении к данной статье подробно описаны расчеты размера выборок. Из-за сложности анализа основного и дополнительных оцениваемых показателей при успешных результатах первичного статистического расчета мы проводили вторичные расчеты последовательно. Для каждого оцениваемого показателя сначала выполнялось сравнение между общей группой, получавшей устекинумаб, и группой плацебо. Если при данном сравнении уровень значимости превышал границу 0,05, проводилось попарное сравнение между каждыми двумя из трех групп. Чтобы перейти к следующему оцениваемому показателю, значимым должен был оказаться результат общего сравнения всех групп и по крайней мере одного попарного анализа. Основной и дополнительные оцениваемые показатели рассчитывались для всех пациентов, прошедших рандомизацию.

Лечение считалось неэффективным у пациентов, применявших лекарственные средства, не предусмотренные протоколом, или прекративших получать исследуемые препараты из-за их низкой эффективности, нежелатель-

ных явлений либо ухудшения течения заболевания. У пациентов, удовлетворявших данным критериям, дополнительные показатели не оценивались, в этом случае для последующего анализа использовались исходные значения. Оба этих критерия применялись до 52-й недели. Накопленные за 16 нед. данные были перенесены далее до 24-й недели для пациентов, преждевременно выбывших до 16-й недели. Данные, полученные после 24-й недели, использовались для пациентов, выбывших ранее.

Для заполнения утраченных показателей применялся метод переноса данных последнего наблюдения при наличии хотя бы одного критерия ACR. Пациенты, выбывшие из исследования или имевшие пропущенные данные до 24-й недели, считались не ответившими на лечение по большинству дополнительных оцениваемых показателей на 24-й неделе. Для оценки HAQ-DI через 24 нед. мы использовали метод переноса данных последнего наблюдения для заполнения утраченных показаний после исключения пациентов, не ответивших на лечение. После применения указанных правил пропущенные данные не вводились.

При сравнении результатов лечения через 24 нед. использовался критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля для качественных показателей и дисперсионный анализ Вандер-Вардена (т. е. ранговый анализ на основании нормального распределения²⁷) для непрерывных переменных. Оба метода были нормализованы с учетом исходного применения метотрексата. Мы не проводили статистическую проверку гипотез для данных, полученных через 52 нед., т. к. с 24-й недели группа контроля отсутствовала. Для оценки стабильности эффективности терапии по основному оцениваемому показателю относительно демографических данных, исходной тяжести заболевания и получения лекарственных средств для лечения псориатического артрита нами был проведен анализ по подгруппам.

В ходе статистического анализа данные о безопасности терапии у всех пациентов, хотя бы 1 раз принимавших исследуемый препарат, были суммированы. К основным нежелательным сердечно-сосудистыми явлениями ранее были отнесены смерть от сердечно-сосудистых причин, несмертельный инфаркт миокарда и несмертельный инсульт (см. приложение). Данное исследование зарегистрировано на сайтах: ClinicalTrials.gov (NCT01009086) и EudraCT (2009-012264-14).

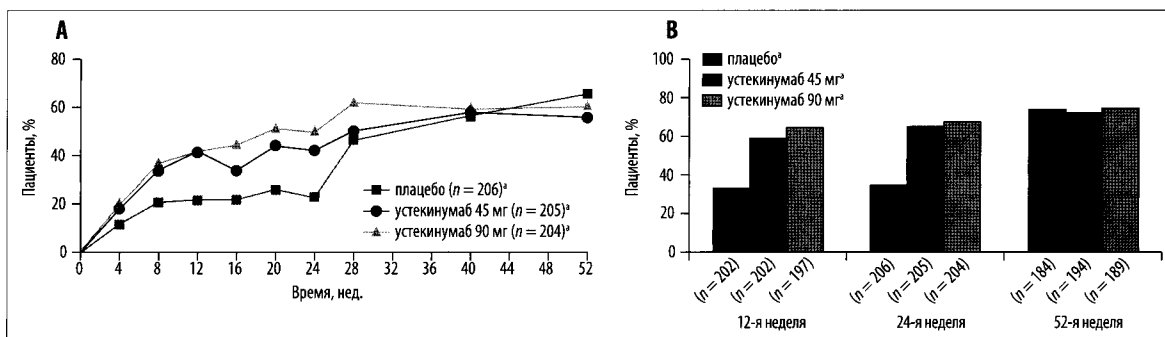


Рис. 2. Доля пациентов, достигших (А) ACR20 и (В) ответа по EULAR через 12, 24 и 52 недели

Ответ по EULAR был определен как выраженное или умеренное улучшение оценки по DAS28-CRP. Для графиков А и В $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо для обеих доз устекинумаба через 12 и 24 нед.

ACR20 — улучшение по крайней мере на 20% по критериям Американской коллегии ревматологов; EULAR — Европейская лига по борьбе с ревматизмом;

DAS28-CRP — индекс активности заболевания по 28 суставам и уровню С-реактивного белка.

*Для преждевременно выбывших из исследования пациентов данные, собранные до 16-й недели, переносились на 24-ю неделю. После 24-й недели использовались только данные наблюдений.

Роль спонсора

CB, SL, YW, AMM и MKD были сотрудниками организации-спонсора во время проведения исследования и подготовки статьи к публикации. Все авторы участвовали в принятии решения о публикации. Ответственный автор имел полный доступ ко всем данным исследования и несет ответственность за решение о публикации.

Результаты

В ходе исследования скрининг прошло 1174 пациента, 615 из которых были случайным образом распределены в три группы (рис. 1). Большинство пациентов, не прошед-

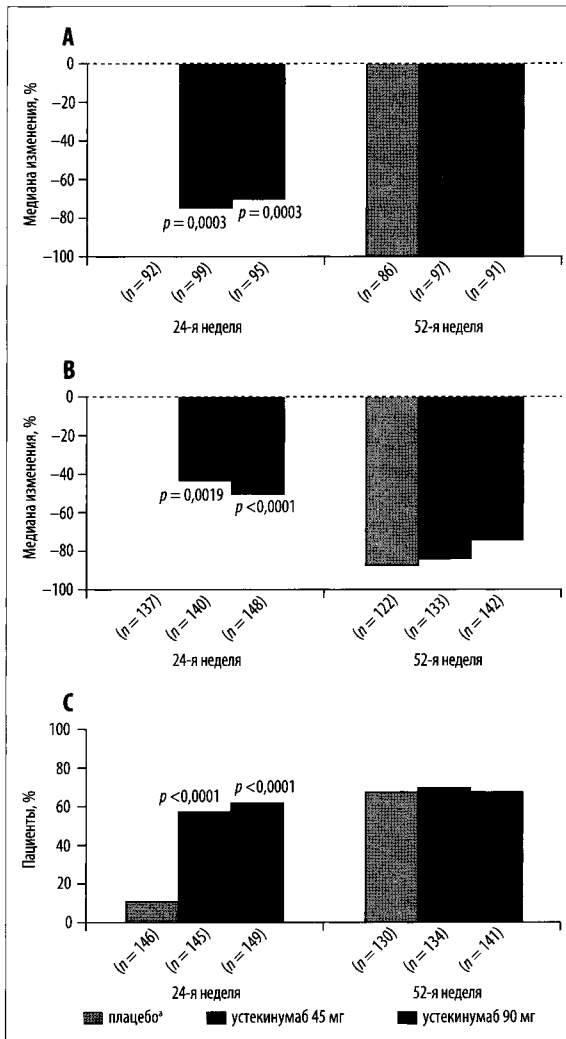


Рис. 3. Медиана изменений от исходной выраженности (А) дактилита и (В) энтезита по модифицированной для псориатического артрита шкале MASES; (С) доля пациентов, достигших PASI75 через 24 и 52 недели

Дактилит оценивался у пациентов, имевших его исходно. Модифицированный для псориатического артрита индекс MASES определяли у пациентов с исходным энтезитом. PASI75 рассчитывался для лиц с поражением псориазом не менее 3 % площади тела исходно.

MASES — Маастрихтский индекс анкилозирующего спондилита и энтезита; PASI75 — улучшение по крайней мере на 75 % по индексу площади и тяжести псориаза.

*Для преждевременно выбывших из исследования пациентов данные, собранные до 16-й недели, переносились на 24-ю неделю. После 24-й недели использовались только данные наблюдений.

ших рандомизацию, не отвечали критериям включения исходному наличию 5 или более отчетных и болезненных суставов и уровню СРБ ≥ 3 мг/л. В Европе рандомизацию прошло 397 больных, в Северной Америке — 111, а в Азиатско-Тихоокеанском регионе — 43. За 52 нед. исследования выбыло 78 (12,7 %) пациентов (см. рис. 1).

Исследуемая популяция состояла из 330 (53,7 %) мужчин и 285 (46,3 %) женщин; возраст варьировал от 18 до 81 года (медиана 48 лет). Медиана HAQ-DI составила 1,3 (межквартильный интервал 0,8–1,8), медиана концентрации СРБ — 10,3 мг/л (6,0–20,7 мг/л). Исходные демографические данные и характеристики заболевания в исследуемых группах были сходными (табл. 1). Исходное значение АСР также было сопоставимым независимо от сопутствующего приема метотрексата (данные не приводятся). Хотя 319 (51,9 %) пациентов одновременно получали метотрексат (см. табл. 1), большинство (примерно 75 %) принимали этот препарат ранее (данные не приводятся).

Значительно большая часть пациентов в группах устекинумаба достигла АСР20 через 24 нед. по сравнению с группой плацебо (табл. 2; $p < 0,0001$). Значения АСР20 в группах, получавших устекинумаб, значительно отличались от таковых в группе плацебо, начиная с 8 нед. ($p < 0,0001$) и повышались с течением времени (хотя самые высокие показатели в группе, получавшей 45 мг устекинумаба, отмечены на 16-й неделе) (рис. 2, А). Наибольшее значение АСР20 зафиксировано через 28 нед.; ответ на лечение сохранялся до 52 нед. (см. рис. 2, А). Также наблюдались значимые различия через 24 нед. для АСР50 (108 [26,4 %] из 409 пациентов в группах устекинумаба: 51 [24,9 %] из 205 в группе 45 мг, 57 [27,9 %] из 204 в группе 90 мг устекинумаба vs 18 [8,7 %] из 206 в группе плацебо достигли АСР50; $p < 0,0001$ для всех сравнений с группой плацебо) и АСР70 (54 [13,2 %] из 409, 25 [12,2 %] из 204, 29 [14,2 %] из 204 vs 5 [2,4 %] из 206 пациентов соответственно; $p < 0,0001$, $p = 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно). Доля пациентов, достигших АСР50 (70 [38,0 %] из 184 пациентов в группе плацебо \rightarrow 45 мг устекинумаба: 131 [34,2 %] из 383 пациентов в группах устекинумаба и АСР70 (30 [16,3 %] из 184 в группе плацебо \rightarrow 45 мг устекинумаба, 75 [19,6 %] из 383 в группах устекинумаба), также продолжала возрастать с 24-й по 52-ю неделю. Значение АСР20 через 24 нед. было количественно сопоставимым с течением времени во всех группах (см. приложение). Устекинумаб оказался значительно эффективнее плацебо во многих подгруппах пациентов, сформированных на основании исходных демографических данных, характеристик заболевания и получения лекарственных средств (см. приложение).

Через 12 и 24 нед. значительно большая доля пациентов в группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо достигла ответа на лечение по DAS28–CRP (EULAR) (рис. 2, В; $p < 0,0001$). Оценка по DAS28–CRP улучшалась с течением времени во всех группах (см. приложение). По сравнению с плацебо лечение устекинумабом (в обеих дозах) позволило снизить значение DAS28–CRP до и менее чем через 24 нед. ($p = 0,0002$; см. табл. 2). Через 52 нед. 118 (30,8 %) из 383 пациентов в группах устекинумаба достигли ответа на лечение по DAS28–CRP (EULAR) (54 [29,3 %] из 184 в группе плацебо \rightarrow 45 мг устекинумаба имели показатель DAS28–CRP $< 2,6$).

Среди пациентов с исходно зафиксированным дактилитом у значительно меньшей доли пациентов в группах устекинумаба (109 [56,2 %] из 194 пациентов в обеих группах, 56 [56,6 %] из 99 в группе 45 мг и 53 [55,8 %] из 95 в группе 90 мг устекинумаба) по сравнению с группой плацебо (70 [76,1 %] из 92) дактилит сохранялся через 24 нед. лечения ($p = 0,0013$, $p = 0,0050$ и $p = 0,0038$ соответственно). У пациентов в группе устекинумаба отмечалось значимо большее улучшение проявлений дактилита ($p = 0,0003$; рис. 3, А) и энтезита ($p = 0,0019$ в группе 45 мг, $p < 0,0001$ в группе 90 мг; рис. 3, В) через 24 нед. по сравнению с группой плацебо. Среди пациентов с исходно диагностированным спондилитом и поражением периферических суставов значительно большая доля в группах устекинумаба ответила на терапию согласно индексу BASDAI, чем в группе плацебо (см. табл. 2).

Среди пациентов с исходным поражением псориазом не менее 3 % площади тела у значительно большего числа в группах устекинумаба было достигнуто улучшение по крайней мере на 75 % по индексу площади и тяжести псориаза (рис. 3, С; см. табл. 2; $p < 0,0001$ для всех сравнений), а также на 90 % по сравнению с исходным значением (125 [42,5 %] из 294 пациентов в группах устекинумаба vs 4 [2,7 %] из 146 в группе плацебо; $p < 0,0001$) через 24 нед. Через 52 нед. 190 (69,1 %) из 275 получавших устекинумаб пациентов достигли улучшения по крайней мере на 75 % по индексу площади и тяжести псориаза (см. рис. 3, С и приложение) и 136 (49,5 %) из 275 достигли улучшения на 90 % и более (данные не приводятся).

Улучшение показателей HAQ-DI через 24 нед. также было значимо выше в группах устекинумаба (медиана изменения составила 0,25) по сравнению с плацебо (0,00;

$p < 0,0001$ для всех сравнений). Значимо большая доля пациентов, получавших устекинумаб, достигла клинически выраженного улучшения²⁸ на 0,3 балла или более по HAQ-DI (195 [47,7 %] из 409 пациентов) по сравнению с плацебо (58 [28,2 %] из 206; $p < 0,0001$; см. табл. 2). Улучшение физических функций сохранялось до 52 нед. (см. приложение). Также отмечено значимое улучшение общего балла по опроснику качества жизни из 36 пунктов (как по физическим, так и психическим составляющим) и дерматологического индекса качества жизни через 24 нед. в группах устекинумаба по сравнению с плацебо (см. табл. 2). Тем не менее улучшение психической составляющей по данным краткого опросника не было значимым в группе, получавшей 45 мг устекинумаба (см. табл. 2). Улучшение сохранялось через 52 нед. лечения (см. приложение).

В табл. 3 и приложении приведены данные о безопасности и основные нежелательные явления в каждой группе пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемого препарата. Через 16 нед. доля пациентов с нежелательными явлениями была сходной в группах устекинумаба и плацебо (171 [41,8 %] из 409 vs 86 [42 %] из 205); также указана частота развития инфекционных и тяжелых нежелательных явлений (см. табл. 3). Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получавших устекинумаб, были назофарингит (19 [4,6 %]), инфекции верхних дыхательных путей (14 [3,4 %]) и головная боль (14 [3,4 %]). Доля пациентов с нежелательными явлениями и их виды не различались у пациентов, ранее принимавших и не принимавших метотрексат (данные не приводятся). Спектр нежелательных явлений за 24 нед. был сходен с таковым за 16 нед. (см. табл. 3). Повышение частоты нежелательных явле-

	16-я неделя*				24-я неделя*				
	Плацебо (n = 205)	Устекинумаб 45 мг (n = 205)	Устекинумаб 90 мг (n = 204)	Всего для групп устекинумаба (n = 409)	Плацебо (n = 205)	Плацебо → устекинумаб 45 мг (n = 58)	Устекинумаб 45 мг (n = 205)	Устекинумаб 90 мг (n = 204)	Всего для групп устекинумаба (n = 467)
Средний период наблюдения, нед.	16,2 (1,4)	16,2 (0,8)	16,0 (1,9)	16,1 (1,5)	21,5 (4,4)	8,2 (0,8)	24,2 (1,6)	23,9 (3,2)	22,1 (5,7)
Любые нежелательные явления	86 (42 %)	82 (40 %)	89 (43,6 %)	171 (41,8 %)	102 (49,8 %)	14 (24,1 %)	111 (54,1 %)	106 (52 %)	231 (49,5 %)
Частые (> 2 %) нежелательные явления									
Назофарингит	8 (3,9 %)	8 (3,9 %)	11 (5,4 %)	19 (4,6 %)	9 (4,4 %)	0 (0 %)	13 (6,3 %)	15 (7,4 %)	28 (6 %)
Инфекции верхних дыхательных путей	10 (4,9 %)	5 (2,4 %)	9 (4,4 %)	14 (3,4 %)	11 (5,4 %)	2 (3,4 %)	9 (4,4 %)	12 (5,9 %)	23 (4,9 %)
Головная боль	2 (1 %)	10 (4,9 %)	4 (2 %)	14 (3,4 %)	2 (1 %)	0 (0 %)	11 (5,4 %)	5 (2,5 %)	16 (3,4 %)
Артралгия	3 (1,5 %)	4 (2 %)	6 (2,9 %)	10 (2,4 %)	3 (1,5 %)	0 (0 %)	7 (3,4 %)	8 (3,9 %)	15 (3,2 %)
Тошнота	0 (0 %)	4 (2 %)	6 (2,9 %)	10 (2,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (2,9 %)	6 (2,9 %)	12 (2,6 %)
Диарея	0 (0 %)	5 (2,4 %)	4 (2 %)	9 (2,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (5,4 %)	4 (2 %)	15 (3,2 %)
Выбыли из исследования в связи с нежелательными явлениями	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)	2 (1 %)	3 (0,7 %)	7 (3,4 %)	0 (0 %)	3 (1,5 %)	3 (1,5 %)	6 (1,3 %)
Тяжелые нежелательные явления	4 (2 %) ^b	4 (2 %) ^b	3 (1,5 %) ^b	7 (1,7 %)	5 (2,4 %) ^b	1 (1,7 %) ^b	6 (2,9 %) ^b	3 (1,5 %) ^b	10 (2,1 %)
Зафиксированные врачами инфекции	43 (21 %)	34 (16,6 %)	40 (19,6 %)	74 (18,1 %)	47 (22,9 %)	4 (6,9 %)	55 (26,8 %)	55 (27 %)	114 (24,4 %)

Данные приведены в виде среднего (стандартное отклонение) или n (%). Нежелательными явлениями, заставившими прекратить введение исследуемого препарата, считались те, которые развивались после однократного введения исследуемого препарата (см. приложение).

*Через 16 нед. пациентов с улучшением менее чем на 5 % числа болезненных и отечных суставов считали выбывшими и назначали им 45 мг (если они принадлежали к группе плацебо) или 90 мг устекинумаба (если они принадлежали к группе 45 мг устекинумаба); пациенты, получавшие 90 мг устекинумаба исходно, продолжали применять его в прежнем режиме.

^bВ группе плацебо через 16 нед. зафиксированы следующие тяжелые нежелательные явления: вывих сустава (1 пациент), перелом лучевой кости (1), стенокардия (1) и деформация стопы (1). Также через 24 нед. в группе плацебо у 1 пациента развилась псориазическая эритродермия; у пациента со стенокардией зафиксированы суицидальные мысли и депрессия; у пациента, примерно в течение 2 нед. переведенного на устекинумаб в дозе 45 мг, отмечена доброкачественная гиперплазия простаты. В группе 45 мг устекинумаба в течение 16 нед. среди тяжелых нежелательных явлений зафиксированы дуоденит (1 пациент), компрессионный перелом позвоночника (1), острая почечная недостаточность (1), полип шейки матки (1). Еще у 2 пациентов отмечены тяжелые нежелательные явления через 24 нед. (перелом металлофиксатора и цереброваскулярная патология). В группе 90 мг устекинумаба из тяжелых нежелательных явлений зафиксированы гастродуоденит, хронический панкреатит и холецистит (1 пациент), тревожность и депрессия (1 пациент), псориазическая эритродермия (недостаточная эффективность лечения; 1 пациент).

Таблица 3. Обобщенные данные о нежелательных явлениях через 16 и 24 недели

ний через 52 нед. соответствовало дополнительному введению устекинумаба через 24 нед.; тенденции к дозозависимости не отмечалось (см. приложение).

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 2 пациентов (одного из группы плацебо, который был переведен на режим 45 мг устекинумаба, и одного из группы 45 мг устекинумаба исходно), сальпингита у пациентки из группы 45 мг устекинумаба, рожистого воспаления у пациента из группы 90 мг устекинумаба и фаринголарингеального абсцесса у пациента из группы 90 мг устекинумаба.

За 16 нед. не было зафиксировано ни одного тяжелого нежелательного сердечно-сосудистого явления. Одно тяжелое нежелательное сердечное явление (стенокардия) отмечено в ходе плацебо-контролируемого периода у пациента, получавшего плацебо (данные не приводятся). Между 16-й и 24-й неделей у 53-летнего курящего пациента с ранее диагностированной артериальной гипертензией, гиперлипидемией и цереброваскулярными нарушениями в анамнезе, потребовавшими стентирования сонной артерии, развился несмертельный инфаркт миокарда. Данный пациент изначально получал 45 мг устекинумаба и не выбыл из исследования досрочно. Между 24-й и 52-й неделей у 2 других пациентов (оба они изначально получали плацебо и затем были переведены на 45 мг устекинумаба) развился инфаркт миокарда (данные не приводятся).

6 пациентов, получивших по крайней мере одну дозу препарата, прекратили лечение из-за нежелательных явлений, развившихся в течение 16 нед.: 3 пациента в группах устекинумаба (острая почечная недостаточность, 45 мг; беременность, 90 мг [в качестве меры предосторожности]; псориатическая эритродермия, 90 мг) и 3 из

группы плацебо (все из-за обострения псориатического артропатии). Между 16-й и 52-й неделей еще 12 пациентов, получавших устекинумаб, прервали лечение из-за нежелательных явлений (см. приложение).

Через 52 нед. у 4 (1 %) больных, получавших 45 мг устекинумаба, и у 5 (2,1 %), получавших 90 мг, были зафиксированы местные реакции на введение препарата по сравнению с 10 (1,6 %) пациентами в группе плацебо. Все реакции были слабовыраженными и не потребовали прекращения лечения. За 52 нед. не было зафиксировано случаев анафилактического шока или сывороточной болезни.

Обсуждение

В данном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы было показано, что подкожное введение устекинумаба было эффективным и хорошо переносилось пациентами с активным псориатическим артритом в течение 52 нед. (см. табл. 1). ACR20 (основной оцениваемый показатель) через 24 нед. был достигнут у значительно большей доли пациентов в группе устекинумаба по сравнению с плацебо. Различия в эффективности развились в интервале между 4 и 8-й неделей лечения. Данные о влиянии устекинумаба на рентгенологическое прогрессирование псориатического артрита будут опубликованы позже.

Наибольшее улучшение по ACR20 отмечалось через 28 нед. на фоне применения 90 мг устекинумаба и через 40 нед. — на фоне 45 мг. Ответ на лечение сохранился через 52 нед. Интерпретация полученных результатов затруднена, поскольку правила раннего исключения из исследования не соблюдались после 24 нед. Учитывая ограничения перекрестного сравнения,²⁹ следует отметить, что максимальный эффект устекинумаба достигается дольше, чем блокаторов ФНО- α , однако уровень ответа на лечение через 52 нед. был сходным. Хотя после 24-й недели исследование перестало быть плацебо-контролируемым, максимальное улучшение по объективным признакам активности заболевания отмечалось через 24 нед. терапии.

Устекинумаб был эффективен вне зависимости от дозы метотрексата, хотя различия в достижении ACR20 и PASI75 между группами, получавшими плацебо и метотрексат, были больше у пациентов, не принимавших метотрексат. Тем не менее исследование не было направлено на выявление данных различий и их значимость не была оценена статистически (см. табл. 2). Метотрексат менялся примерно у 50 % пациентов, что совпадало с частотой его использования в исследованиях голимумаба³⁰ и инфликсимаба.³¹

Псориатический артрит сопровождается широким спектром патологических изменений в тканях. По результатам исследования, устекинумаб лучше повлиял на оценки по шкалам DAS28-CRP и BASDAI состояние кожи, дактилит и энтезит. Следует отметить, что данные по шкале BASDAI собраны впервые и предоставляют информацию о поражении позвоночника при псориатическом артрите. Доля пациентов с улучшением крайней мере на 75 % по индексу площади и тяжести псориатического артрита была несколько меньше, чем в исследовании по посвященным применению устекинумаба при псориатическом артрите. Доля пациентов с улучшением крайней мере на 75 % по индексу площади и тяжести псориатического артрита была несколько меньше, чем в исследовании по посвященным применению устекинумаба при псориатическом артрите.^{12,13} Меньшие исходные показатели индекса площади и тяжести псориатического артрита могли привести к меньшей чувствительности к изменениям при проведении статистического анализа.

Блок: литературные данные

Систематический обзор

Поиск в базе данных Pubmed проводился 20 февраля 2013 г. по терминам «устекинумаб» и «псориатический артрит» для статей, опубликованных на английском языке (без ограничения по датам) с целью выявить все работы, посвященные применению устекинумаба для лечения псориатического артрита. Эффективность и благоприятный профиль безопасности были зафиксированы в нескольких крупных исследованиях III фазы у пациентов со среднетяжелым псориатическим артритом,¹²⁻¹⁴ и устекинумаб был одобрен для назначения при данном показании. Эффективность и безопасность устекинумаба при псориатическом артрите ранее были изучены в исследовании II фазы.¹⁵ В данном исследовании устекинумаб статистически значимо снижал проявления псориатического артрита и тяжесть поражения кожи по сравнению с плацебо. Других работ, посвященных устекинумабу и псориатическому артриту, найдено не было. Тем не менее режим дозирования препарата в исследовании II фазы отличался от одобренного при лечении псориатического артрита. В данной работе устекинумаб значимо снижал проявления псориатического артрита и тяжесть псориатического артрита по сравнению с плацебо.

Выводы

В настоящее время существует необходимость разработки новых лекарственных средств для лечения псориатического артрита. PSUMMIT 1 — первое крупное исследование III фазы, посвященное лечению псориатического артрита устекинумабом у пациентов с недостаточным ответом на терапию болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами и/или нестероидными противовоспалительными средствами. Результаты 52-недельного исследования показали, что устекинумаб эффективнее плацебо влияет на проявления псориатического артрита (включая поражение псориатическим артритом кожи и мягких тканей); профиль безопасности сходен с таковым при лечении устекинумабом псориатического артрита. Также приведены дополнительные данные о безопасности при сопутствующей терапии метотрексатом. Обобщая полученные результаты, можно сказать, что устекинумаб служит хорошей альтернативой другим биологическим препаратам для пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориатическим артритом.

ского сравнения. Нами отмечены значимые различия в улучшении индекса по крайней мере на 90 % через 24 нед. — уровень ответа на лечение, соответствующий полному или практически полному очищению кожи, считающийся целью терапии псориаза.³²

Преимущества устекинумаба при псориазическом артрите, вероятно, связаны с двойным эффектом ингибирования интерлейкина-23 и, следовательно, с подавлением Th17 и интерлейкина-12 со снижением активности Th1 или обусловлены только подавлением связи интерлейкин-23–Th17. Интерлейкины-12 и -23 экспрессируются в синовиальной жидкости пациентов с артритом^{33,34} и в большом количестве обнаруживаются в пораженной псориазом коже;³⁵ единичные нуклеотидные полиморфизмы в данных генетических путях связаны с генетической предрасположенностью к псориазическому артриту.^{36,37} Оценка функциональной роли интерлейкинов-12 и -23 в крысиных моделях артрита дала противоречивые результаты.^{38,39} В частности, интерлейкин-23 усугубляет воспаление энтезов у мышей.⁴⁰ В настоящий момент в исследованиях изучается механизм их действия, включая развернутый анализ экспрессии генов в крови и сывороточных биомаркеров, и оценивается влияние ингибирования интерлейкинов-23 и -12 на нейтритализацию p40 при псориазическом артрите.

Безопасность долгосрочного лечения устекинумабом изучена на основании нескольких лет его применения для лечения псориаза,⁴¹ и полученные в настоящей работе за 52 нед. данные соответствуют приведенным ранее. Характер и число случаев нежелательных явлений (включая тяжелые) были сходными во всех группах. За 52 нед. не было зафиксировано летальных исходов, оппортунистических инфекций, туберкулеза или злокачественных опухолей. У 3 пациентов развились тяжелые нежелательные сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда через 8 нед., инфаркт миокарда через 22 нед. и инсульт через 29 нед. после начала применения устекинумаба. За 24 нед. не было случаев тяжелых инфекционных заболеваний, в интервале между 24-й и 52-й неделей они были редкими: два случая холецистита и по одному — сальпингита, рожистого воспаления и фаринголарингеального абсцесса. Местные реакции на введение препарата были редкими и слабовыраженными.

Как и у других биологических препаратов, безопасность устекинумаба требует пристального и длительного наблюдения с регистрацией всех нежелательных явлений, в особенности оценки сердечно-сосудистого риска. Также необходимы дальнейшие исследования для перенесения полученных данных о безопасности и эффективности на более разнородную популяцию пациентов. Как указано выше, оценка результатов была ограниченной из-за невозможности перенести данные выбывших пациентов на период после 24-й недели и из-за короткой длительности плацебо-контролируемого периода. Более того, были собраны, но не описаны рентгенологические данные. Они будут проанализированы совместно с рентгенологическими данными второго исследования псориазического артрита III фазы (PSUMMIT 2) и опубликованы позднее. Сведения о пациентах, получавших устекинумаб при псориазическом артрите и ранее принимавших блокаторы ФНО- α , также будут опубликованы позднее совместно с данными об эффективности и безопасности препарата в исследовании PSUMMIT 2.

Вклад авторов

Все авторы участвовали в разработке дизайна исследования, сборе данных и их анализе, интерпретации результатов, подготовке публикации (или в нескольких перечисленных выше этапах).

Исследователи PSUMMIT 1

Jacob Aelion, Gaspar Akovbyan, Daina Anderson, Audrey Bakulev, Vida Basijokiene, Andre Beaulieu, Charles Birbara, Erin Boh, Marc Bourcier, Jurgen Braun, Jan Brzezicki, Russell Buchanan, John Budd, Loreta Bukauskiene, Michael Burnette, Juan Canete Crespillo, Wayne Carey, Chandra Chattapadhyay, Dariusz Chudzik, Robert Cooper, Edit Drescher, Anna Dudek, Jan Dutz, Hisham El-Kadi, Ludwig Erlacher, Scott A Fretzin, Juan A Garcia Mejjide, Emmanuel George, Nigel Gilchrist, Geoffrey Gladstein, Peter Gow, Winfried Graninger, Robert M Griffin Jr, Lyn Guenther, Wayne Gulliver, Stephen Hall, Dale G Halter, Kathryn Hobbs, Elana Ilivanova, Pentti Jarvinen, Slawomir Jeka, Peter Jones, Majed Khraishi, Muza Kokhan, Attila Kovacs, Laszlo Kovacs, Alexey Kubanov, Rod Kunynetz, Richard Langley, Susan Lee, Craig L Leonardi, Clode Lessard, Virginija Lietuviniukiene, Paul Lizzul, Alan Martin, Alexey Maslyanskiy, Robert T Matheson, Helene Mikazane, Frederick T Murphy, Peter Nash, Eugeny Nasonov, Frederico Navarro Sarabia, Alexander Orlov-Morozov, Leena Paimela, William Palmer, Kim Papp, Margarita Pilekyte, Gyula Poor, Yves Poulin, Ruben Queiro Silva, Ronald Rapoport, Audrey Rebrov, Maria Rell-Bakalarska, Phoebe Rich, Maureen Rischmueller, Bernadette Rojkovich, Cheryl Rosen, Les Rosoph, Clemens Scheinecker, Rudolph Schopf, Michael Sebastian, Stuart Seigel, Saeed Shaikh, Tom Sheeran, William J Shergy, Valery Shirinsky, Evan L Siegel, Howard Sofen, Wolfram Sterry, Jerzy Supronik, Zoltan Szabo, Ferenc Szanyo, Hasan Tahir, Jerry Tan, William Taylor, Vadim Temnikov, Diamant Thaci, Darryl Toth, Ilona Ujfalussy, Heikki Valleala, Ronald Vender, Norman Wasel, Martin Willans, Jurgen Wollenhaupt, Omid Zamani, Ellen Zanetakis, Elena Zonova, David Zoschke, Anna Zubrzycka-Sienkiewicz

Конфликты интересов

IBM получил грант и гонорар от компаний Abbott, BMS, Janssen, Pfizer, Roche, Merck/Schering-Plough и UCB. АК получил финансовую поддержку для клинического исследования от компаний Abbott, Amgen, Janssen и UCB. ABG — консультант и член экспертного совета в компаниях Abbott (AbbVie), Actelion, Amgen, Astellas, Beiersdorf, Bristol-Myers Squibb, Canfit, Celgene, Coronado, Dermipor, Incyte, Janssen, Karyopharm, Lilly, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Teva, UCB и Vertex и получила исследовательские и образовательные гранты (врученные Tufts Medical Center) от Amgen, Abbott, Celgene, Janssen, Lilly, Novartis и Pfizer. PR получил исследовательский грант с финансированием и гонораром от Abbott, Amgen, Janssen, Merck/Schering-Plough и Wyeth. CR получил исследовательский грант от Amgen, Janssen и UCB, а также гонорар консультанта от Abbott, Amgen, Janssen, Regeneron, Roche и UCB. CB, SL, YW и АММ были сотрудниками Janssen Research & Development. MKD был сотрудником Janssen во время подготовки статьи к публикации и в настоящее время является сотрудником Alexion Pharmaceuticals.

Благодарности

Данное исследование проведено при поддержке Janssen Research & Development. Мы благодарим Michelle Perate, консультанта Janssen Services; Mary Whitman, сотрудницу Janssen Services, за написание статьи и помощь в редактировании; Lisa T. Dooley, сотрудницу Janssen Research & Development, за помощь в статистической обработке данных.

Литература

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; **64** (suppl 2): ii14–17.
- Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1978; **53**: 511–18.
- Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; **4**: 441–47.
- Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II: prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998; **41**: 1103–10.
- Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol* 2011; **30**: 877–85.
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; **28**: 1842–46.

Детали исследования см. в <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01077362>