

# Применение устекинумаба в терапии энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (анализ литературных данных)

К.м.н. К.А. Лыткина<sup>1</sup>, Р.Р. Зянгиоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ»

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗМ»

## РЕЗЮМЕ

Псориатический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартритов. Цели терапии ПсА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания, предотвращение структурных повреждений и улучшение качества жизни пациентов. Первичным звеном патологического процесса при ПсА являются энтезисы. В развитии энтезитов важную роль играет интерлейкин (ИЛ)-23. Устекинумаб (УСТ) – человеческое моноклональное антитело, нейтрализующее ИЛ-12- и ИЛ-23-опосредованные реакции. В статье представлен анализ литературных данных, посвященный эффективности УСТ в терапии энтезитов при ПсА. В исследовании PSUMMIT 1 среди пациентов с исходным наличием энтезитов индекс MASES на 24-й нед. значительно уменьшился в группах УСТ по сравнению с плацебо. В исследовании PSUMMIT 2 достигнуто улучшение в группе УСТ 90 мг по сравнению с плацебо. На 24-й нед. энтезисы встречались статистически меньше в группах терапии УСТ. Значимое улучшение индекса энтезитов сохранялось вплоть до 100-й нед. наблюдения. В исследовании ECLIPSA после 6 мес. терапии 70,8% пациентов группы УСТ и 38,4% пациентов группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- $\alpha$ ) достигли первичной конечной точки (SPARCC=0). Опубликованные данные исследований позволяют сделать вывод о возможности применения УСТ как генно-инженерных биологических препаратов первой линии в терапии пациентов с ПсА, у которых в клинической картине преобладают проявления энтезитов.

**Ключевые слова:** энтезисы, псориатический артрит, ногтевая пластина, эффективность, устекинумаб.

**Для цитирования:** Лыткина К.А., Зянгиоров Р.Р. Применение устекинумаба в терапии энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (анализ литературных данных) // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 1. С. 32–34.

## ABSTRACT

Use of ustekinumab in the treatment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis - an analysis of literature data

Lytkina K.A.<sup>1</sup>, Zyangirov R.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 4, Moscow

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after Zhadkevich, Moscow

Psoriatic arthritis (PsA) belongs to the group of seronegative spondyloarthritis. The aim of PsA therapy is to achieve remission or low disease activity, to prevent structural damage and to improve the quality of life of patients. Enthesitis is the primary link of the pathological process in PsA. Interleukin (IL) -23 plays an important role in the development of enthesitis. Ustekinumab (UST) is a human monoclonal antibody that neutralizes IL-12 and IL-23 mediated reactions. The article presents an analysis of literature data on the efficacy of UST in the therapy of enthesitis in PsA. In the PSUMMIT 1 study, among patients with enthesitis on the first visit, on the 24-th week the MASES index decreased significantly in the UST groups compared with placebo. In the PSUMMIT 2 study, there was an improvement in the UST 90 mg groups compared with placebo. On the 24-th week, enthesites were statistically less frequent in the UST therapy groups. A significant improvement of the enthesites index persisted until the 100th week of observation. In the ECLIPSA study, after 6 months of therapy, 70.8% of patients in the UST group and 38.4% of the patients of the group of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors (TNFI- $\alpha$ ) reached the primary endpoint (SPARCC = 0). The available research data allow us to conclude that UST can be used as a genetically engineered first-line biological agent in the treatment of PsA patients with the prevalence of enthesitis manifestations in the clinical picture.

**Key words:** enthesitis, psoriatic arthritis, nail plate, efficacy, ustekinumab.

**For citation:** Lytkina K.A., Zyangirov R.R. Use of ustekinumab in the treatment of enthesitis in patients with psoriatic arthritis - an analysis of literature data // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 1. P. 32–34.

## Введение

Псориатический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартритов. Практически у 40% пациентов с псориазом (ПС) отмечается поражение опорно-двигательного аппарата [1]. Заболевание характеризуется широким спектром проявлений, включающих дактилиты, энтезисы, периферические артриты и спондилит. Целями терапии ПсА являются достижение ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания, предотвращение структурных повреждений и улучшение качества жизни пациентов.

В последнее время взгляд на патогенез ПсА претерпел значительные изменения. На сегодняшний день стало ясно, что иммунопатогенетические взаимоотношения между синовитом и энтезитом гораздо более сложные, чем это кажется на первый взгляд, что дает возможность по-другому взглянуть на механизмы развития ПсА в целом [2].

Первичным и основным плацдармом патологического процесса при ПсА являются энтезисы и кость с развитием энтезита и остита, а синовиты рассматриваются как следствие распространения патологического процесса на синовиальную оболочку, т. е. являются вторичными по отно-

шению к пораженным энтезисам [3, 4]. Энтезис включает в себя не только сухожилие, но и мягкие ткани и структуры, такие как ногтевая пластина. Тесная функциональная взаимосвязь сустава и ногтевой пластины, вероятно, подчеркивает склонность к заболеваниям ногтей и остеолизу, которые связаны с ПС и ПсА. В развитии энтезитов важную роль играет интерлейкин (ИЛ)-23.

Накопление данных о патогенезе ПС и ПсА привело к внедрению в клиническую практику новых высокоэффективных таргетных препаратов, способных повлиять на течение этих заболеваний – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Исторически первыми ГИБП для лечения ПсА были разработаны ингибиторы ФНО-альфа (иФНО- $\alpha$ ) [5]. Они положительно влияют на симптомы ПсА, замедляют рентгенологическое прогрессирование заболевания [6]. Тем не менее у части больных они оказываются неэффективными, или эффективность их снижается со временем [7, 8].

Устекинумаб (УСТ) – это человеческое моноклональное антитело класса IgG1к, которое связывается с совместимым р40 фрагментом интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23, нейтрализуя ИЛ-12- и ИЛ-23-опосредованные реакции [9].

С учетом значения энтезитов в патогенезе ПсА важно оценить эффективность проводимой терапии именно на этот домен ПсА [4].

Настоящая статья посвящена анализу литературных данных об эффективности УСТ в терапии энтезитов при ПсА.

### **Эффективность терапии энтезитов при псориазическом артрите по данным клинических исследований**

Эффективность и безопасность УСТ изучались в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) 3 фазы – PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2 (Phase 3 Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trials of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, In Subjects with Active Psoriatic Arthritis). В этих исследованиях проводилась оценка эффективности УСТ при периферическом артрите (по критерию АCR, индексу DAS-28-СРБ), тяжести ПС (индекс PASI), функционального статуса пациентов (индекс HAQ), оценивалось наличие энтезитов (индекс MASES) и дактилитов.

Исследование PSUMMIT 1 – многоцентровое РКИ 3 фазы, проведенное в 104 клинических центрах в 14 странах. В него включены 615 человек с активным ПсА и неэффективностью терапии синтетическими базисными препаратами или их комбинациями в течение 3-х нед. и более. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: терапия УСТ 45 мг, терапия УСТ 90 мг и плацебо. Инъекции УСТ проводились на исходном визите, через 4 нед. и затем 1 раз в 12 нед. Через 16 нед. пациентам с улучшением менее 5% назначали УСТ 45 мг, если ранее они находились в группе плацебо, и УСТ 90 мг, если пациенты находились в группе УСТ 45 мг. Терапия продолжалась до 52-й нед. На момент включения в исследование у 425 пациентов имелись энтезиты [9, 10].

В исследовании PSUMMIT 2 – многоцентровое РКИ 3 фазы – включены 312 пациентов с активным ПсА, в т. ч. ранее получавшие иФНО- $\alpha$ . Больные были рандомизированы в группы, получавшие УСТ по 45 и 90 мг или плацебо подкожно. Препарат вводился исходно, затем через 4 нед.,

затем 1 раз в 12 нед. Последняя доза препарата вводилась на 40-й нед. В группе плацебо на 24-й нед. проводилась замена на УСТ, который также вводился на 24-й, 28-й нед., а затем 1 раз в 12 нед. Эффективность терапии оценивалась на 24-й и 52-й нед.

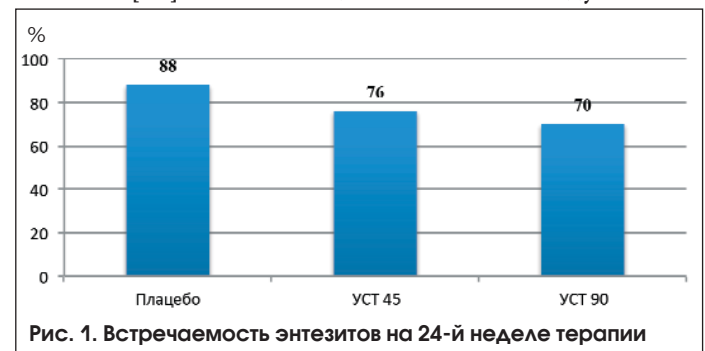
Наличие энтезитов оценивалось с использованием модифицированного для ПсА Маастрихтского индекса анкилозирующего спондилита и энтезита (MASES).

В исследовании PSUMMIT 1 среди пациентов с наличием энтезитов на исходном визите индекс MASES на 24-й нед. статистически значительно уменьшился в группах УСТ по сравнению с плацебо ( $p=0,0019$  для 45 мг и  $p<0,0001$  для 90 мг). Подобные результаты наблюдались и в исследовании PSUMMIT 2 – улучшение в группе УСТ 90 мг по сравнению с плацебо, разница оказалась статистически достоверной ( $p<0,01$ ). Также на фоне проводимой терапии на 24-й нед. энтезиты встречались статистически меньше в группах терапии УСТ 45 мг или 90 мг (76 и 70 против 88%;  $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно) (рис. 1). На 52-й нед. медиана улучшения индекса MASES в группах УСТ была примерно 80% в PSUMMIT 1 и 50% – в PSUMMIT 2 [9, 10].

A. Kavanaugh et al. опубликовали данные, касающиеся окончательной оценки эффективности 2-летней терапии УСТ пациентов в исследовании PSUMMIT 1. Значимое улучшение индекса энтезитов сохранялось вплоть до 100-й нед. наблюдения как в группе УСТ 45 мг, так и в группе УСТ 90 мг [11]. Данные, касающиеся динамики энтезитов за 2 года терапии УСТ, приведены в таблице 1.

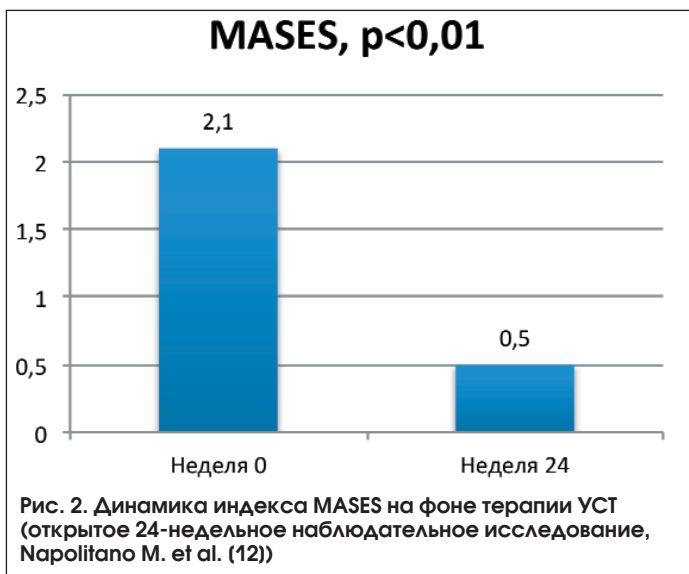
M. Napolitano et al. представили данные наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности УСТ в реальной клинической практике [12]. В исследование были включены 34 пациента с ПсА с недостаточным эффектом или неэффективностью предшествующей системной болезнью-модифицирующей терапии или иФНО- $\alpha$ . Неэффективность / недостаточный эффект были определены как наличие не менее 3 болезненных и 3 припухших суставов. Критериями исключения явились противопоказания к УСТ или предшествующая терапия УСТ. На 24-й нед. 70,5% пациентов достигли критериев минимальной активности заболевания. При оценке динамики энтезитов выявлено статистически значимое улучшение индекса MASES (при включении в исследование число болезненных энтезитов составляло  $2,1\pm 3,5$ , на 24-й нед. –  $0,5\pm 1,2$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2). Результаты этого исследования демонстрируют возможность переключения на ингибиторы ИЛ-12/23 у пациентов с ПсА при неудаче или неадекватном ответе на синтетические базисные противовоспалительные препараты или иФНО- $\alpha$ .

В открытое сравнительное исследование ECLIPSA был включен 51 пациент с ПсА, из них у 47 имелись активные энтезиты [13]. Энтезиты оценивались по методу SPARCC



**Таблица 1. Клиническая эффективность УСТ в отношении энтезитов по результатам PSUMMIT 1 (2 года терапии)**

Энтезиты	Плацебо – УСТ 45 мг	УСТ		
		45 мг	90 мг	Всего
Исходное количество пациентов с энтезитами	128	142	154	296
Индекс энтезитов исходно (медиана)	4,0 (2,0 8,0)	4,0 (2,0 7,0)	5,0 (2,0 8,0)	4,0 (2,0 8,0)
Количество пациентов, неделя 100	118	119	130	249
Уменьшение индекса энтезитов, неделя 100 (медиана)	2,0 (0,0 5,0)	2,0 (1,0 4,0)	3,0 (0,0 5,0)	3,0 (1,0 5,0)
% улучшения, неделя 100 (медиана)	87,1 (0,0 100,0)	100,0 (9,1 100,0)	100,0 (0,0 100,0)	100,0 (9,1 100,0)
Количество пациентов с энтезитами, неделя 100	62 (52,5%)	58 (48,7%)	61 (46,9%)	119 (47,8%)

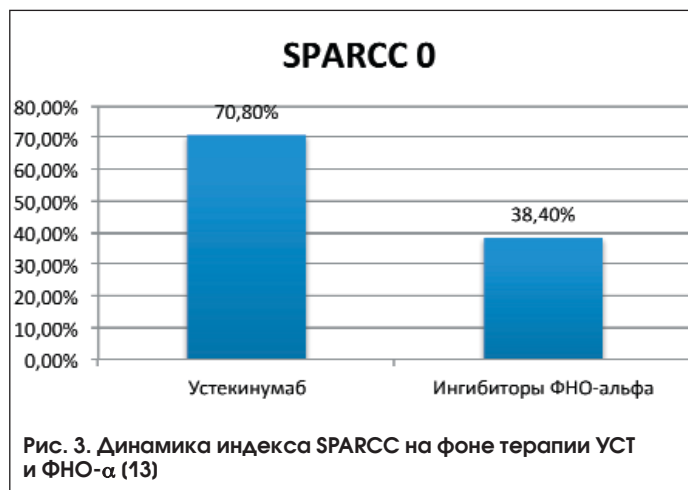


(Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scoring system). Средняя продолжительность ПсА составила 6,4 года. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы УСТ (25 пациентов) и иФНО- $\alpha$  (26 пациентов). Степень тяжести заболевания и количество вовлеченных энтезисов были сопоставимы в обеих группах. Средний индекс SPARCC перед включением в исследование составил  $4,87 \pm 2,69$  в группе УСТ и  $3,88 \pm 2,52$  в группе иФНО- $\alpha$ . Была определена первичная конечная точка – оценка числа энтезитов через 24 нед. После 6 мес. терапии 17 из 25 пациентов группы УСТ (70,8%) и 10 из 26 пациентов группы иФНО- $\alpha$  (38,4%) достигли первичной конечной точки (SPARCC=0) (рис. 3). Разница оказалась статистически значимой ( $p=0,005$ ). Был проведен дополнительный анализ возможного влияния различных факторов на купирование проявлений энтезитов. Анализ показал, что достижение первичной конечной точки зависело только от метода лечения пациентов.

Исследование ECLIPSA демонстрирует предпочтительное применение УСТ у пациентов с ПсА и активными энтезитами.

### Заключение

В рекомендациях EULAR 2015 г. по терапии пациентов с ПсА отмечено, что у пациентов с периферическим артритом и неэффективностью хотя бы одного синтетического базисного противовоспалительного препарата должна обсуждаться терапия ГИБП, обычно иФНО- $\alpha$ ; при невозможности использовать иФНО- $\alpha$  следует пробовать терапию ингибиторами ИЛ-12/23 или ИЛ-17. Для терапии пациентов с активными энтезитами и/или дактилитами и неадекватным



ответом на нестероидные противовоспалительные препараты и локальную инъекционную терапию глюкокортикостероидами необходимо применять иФНО- $\alpha$  или ингибиторы ИЛ-12/23 и ИЛ-17. Таким образом, по мнению группы экспертов EULAR, в отличие от терапии периферических артритов, при лечении энтезитов, связанных с ПсА, УСТ может назначаться в качестве препарата первой линии [14].

Группой экспертов GRAPPA опубликованы обновленные рекомендации 2015 г. Они касаются терапии всех доменов ПсА, а именно периферического артрита, аксиального псориатического спондилита, энтезитов, дактилитов, кожных проявлений и псориаза ногтей. В рекомендациях отмечено, что для лечения энтезитов, ассоциированных с ПсА, рекомендуются ГИБП, причем в качестве препаратов первой линии – иФНО- $\alpha$  и ингибиторы ИЛ-12/23 [15].

Результаты исследований (как РКИ, так и наблюдательных) демонстрируют эффективность УСТ при лечении энтезитов у пациентов с ПсА. В исследовании ECLIPSA было показано, что УСТ превосходит иФНО- $\alpha$  по влиянию на энтезиты у пациентов с ПсА. Опубликованные данные исследований по эффективности УСТ в терапии активных энтезитов при ПсА позволяют сделать вывод о возможности применения УСТ как ГИБП первой линии в терапии пациентов с ПсА, у которых преобладают проявления энтезитов.

### Литература

- Napolitano M., Costa L., Caso F. et al. Minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with ustekinumab: results from a 24-week real-world study // Clin Rheumatol. 2017. Vol. 36. P. 1589–1593. doi 10.1007/s10067-017-3700-z.
- McGonagle D., Lories R.J.U., Tan A.L., Benjamin M. The concept of a 'synovio-enthesal complex' and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. P. 2482–2491.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>