

RF - 94808

Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова, М.Л. Станислав, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова
yulkorsakova@bk.ru

Contact: Yuliya Leonidovna Korsakova
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 12.03.13



Корсакова
Юлия Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР» РАМН, канд. мед. наук



Станислав
Марина Леонидовна – ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР» РАМН, канд. мед. наук



Денисов
Лев Николаевич – заведующий лабораторией клинических исследований и международных связей ФГБУ «НИИР» РАМН, д-р мед. наук



Насонов
Евгений Львович – директор ФГБУ «НИИР» РАМН, академик РАМН, профессор, д-р мед. наук

Псориаз (Пс) – аутоиммунный, генетически детерминированный хронический дерматоз многофакторной природы, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалением в дерме, патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нервной системы [1]. Образование псориатических элементов начинается с появления на коже красных папул, покрытых чешуйками, которые сливаются и формируют бляшки с плотно прилегающими чешуйками серебристо-белого цвета [2]. Распространенность Пс в общей популяции оценивается в среднем в 2% [3]. По данным местных обследований репрезентативных групп населения, в зависимости от региона этот показатель может колебаться: в Италии – 0,8–4,5% [4], в Великобритании – 1,5% [5], в Испании – 1,2–1,4% [6].

Тяжесть течения Пс оценивают разными методами. Для объективной оценки тяжести этого дерматоза специалисты рекомендуют использовать индекс распространенности и тяжести Пс (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), рассчитываемый на основании выраженности эритемы, инфильтрации и шелушения кожи, а также площади поражения [7]. PASI <10 баллов указывает на легкое течение заболевания, 11–30 баллов – на среднюю тяжесть процесса, а >30 – на тяжелое течение. Критерием эффективности лечения считают

улучшение этого индекса на 75% и более (PASI75).

У 6–42% больных Пс развивается псориатический артрит (ПсА) [8, 9]. ПсА с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 55 лет. ПсА поражает периферические суставы, позвоночник, крестцово-подвздошные суставы, ногти и энтезисы и сопровождается псориатическим поражением кожи [10]. При ПсА наблюдаются вовлечение в патологический процесс многих органов и систем организма, а также разнообразные метаболические нарушения [11]. В некоторых случаях экстраартикулярные проявления выступают на передний план, определяя исходы и прогноз ПсА. Из висцеральной патологии первостепенное значение имеет поражение сердца, печени, почек.

Выделяют пять вариантов суставного синдрома при ПсА, которые включают олигоартриты (22–37% пациентов); полиартриты (36–41%); артриты дистальных межфаланговых суставов (20%); спондилит (7–23%) и мутилирующий артрит (4%) [10, 12]. Постепенное прогрессирование ПсА сопровождается развитием функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, ухудшением качества жизни и увеличением смертности [12–15].

В последние десятилетия благодаря большому числу исследовательских работ

и появлению новых лекарственных средств достигнут огромный прогресс в лечении Пс и ПсА, однако проблема эффективной и рациональной терапии при этих заболеваниях остается одной из наиболее актуальных.

Несмотря на эффективность при ПсА базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и антител к фактору некроза опухоли α (ФНО α), существует необходимость создания и изучения новых препаратов с различными механизмами действия. Так, известно, что у части больных не удается добиться удовлетворительного эффекта — клинического улучшения по шкале Американской коллегии ревматологов (ACR) свыше 20% [16, 17]. Более того, лишь у небольшого числа больных удается добиться высокого уровня терапевтического ответа (улучшения по шкале ACR более 50 или 70%) в ответ на стандартную терапию. Еще одна проблема — обострение или возникновение Пс у больных, принимающих ингибиторы ФНО α . Такие случаи описаны как в зарубежной, так и в отечественной литературе у больных ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС), неспецифическим язвенным колитом [18–22]. Существует возможность повышения эффективности терапии Пс и ПсА за счет применения новых лекарственных препаратов, механизм действия которых отличается от механизма действия антител к ФНО α .

Этиология Пс и ПсА остается неизвестной. В возникновении и развитии этих патологических состояний принимают участие генетические, иммунологические и внешнесредовые факторы, причем решающее значение в патогенезе отводится иммунным нарушениям [11, 23]. Согласно современным воззрениям Пс представляет собой заболевание, обусловленное нарушением функций Т-клеток [24]. Иммунные клетки инициируют процессы, которые стимулируют пролиферацию кератиноцитов [24]. В псориазических бляшках находится значительное количество иммунных клеток, включая Т-клетки, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги и дендритные клетки (ДК), которые, как полагают, определяют тяжесть заболевания в целом [25]. После активации антиген-презентирующими клетками (АПК) зрелые Т-клетки опосредуют иммунные ответы, что ведет к высвобождению малых сигнальных белков, называемых цитокинами [24]. Считается, что из Т-клеток наиболее значимую роль в патогенезе Пс играют Т-хелперы 1-го и 17-го типа, называемые Th1 и Th17. Th1-клетки секретируют интерферон γ (ИФН γ), а Th17 — интерлейкин 17 (ИЛ17). Активация созревания недифференцированных Th-клеток до форм Th1 и Th17 происходит под воздействием ИЛ12 и ИЛ23, которые высвобождаются АПК [26, 27].

При ПсА, как и при многих других заболеваниях, сопровождающихся иммунными нарушениями, наблюдается патологическое образование ИЛ12 и ИЛ23. О роли ИЛ12 в патогенезе артрита свидетельствует ряд клинических исследований [28, 29]. Было выявлено, что уровень ИЛ12 коррелирует с уровнями ФНО α , ИЛ8 и ИЛ10 [28]. Повышенное содержание ИЛ1, ИЛ2, ИЛ10, ИФН γ и ФНО α обнаружено в синовиальной ткани у пациентов с ПсА [29]. Описаны случаи тяжелого обострения артрита в ответ на введение экзогенного ИЛ12 у пациентов с РА [30]. Недавно опубликованы исследования взаимосвязи между генетическими вариантами рецептора к ИЛ23 и развитием ПсА [31].

ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой гетеродимерные цитокины, состоящие из двух субъединиц гликозилиро-

ванных протеинов, связанных дисульфидными мостиками и имеющих общую для обоих цитокинов субъединицу p40 (см. рисунок).

При связывании общей субъединицы p40 с субъединицей p35 образуется ИЛ12, с субъединицей p19 — ИЛ23, каждая из этих субъединиц названа в соответствии со своей молекулярной массой [32]. Эти цитокины продуцируются преимущественно макрофагами и ДК и оказывают действие путем связывания с двухцепочечными гетеродимерными рецепторными комплексами, экспрессируемыми на поверхности CD4+ Т-лимфоцитов и естественных киллеров (НК-клеток). Через общую субъединицу p40 ИЛ12 и ИЛ23 связываются с цепью 1 рецептора к ИЛ12, обеспечивая первичное взаимодействие цитокина с рецептором. Специфичность сигнала обеспечивается связыванием уникальной субъединицы каждого цитокина с уникальной субъединицей рецепторного комплекса: ИЛ12p35 связывается с рецептором 2 к ИЛ12, а ИЛ23p19 связывается с рецептором к ИЛ23, запуская внутриклеточную сигнализацию и активируя клетки, несущие рецепторы [33, 34]. ИЛ23 стимулирует клетки Th17, которые начинают продуцировать провоспалительные факторы, включая ИЛ17, которые в свою очередь также стимулируют образование других провоспалительных агентов [35, 36]. Так как ИЛ12 и ИЛ17 играют важную роль в патогенезе Пс, целевое воздействие на эти цитокины может способствовать нормализации структуры кожи, что подтверждается экспериментальными данными, полученными на животных [37]. Т. Корр и соавт. в эксперименте на мышах наблюдали, что сверхэкспрессия ИЛ12/ИЛ23p40 приводит к воспалительному поражению кожи [38], а инъекция ИЛ23 инициирует его [39]. Таким образом, факты, подтверждающие важную роль ИЛ12 и ИЛ23 в патогенезе Пс, являются обоснованием для разработок новых лекарственных средств, способных влиять на эти цитокины. В свою очередь, связывание общей субъединицы ИЛ12/23p40 препаратом устекинумаб может обеспечить эффективную терапию ПсА.

Устекинумаб (УСТ; Стелара®) относится к новому классу препаратов, обладающих селективным воздействием на цитокины ИЛ12 и ИЛ23 [40, 41]. УСТ является генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), представляет собой полный человеческий иммуноглобулин G $_1$ каппа (IgG $_1$ к), моноклональные антитела (мАТ) к человеческому ИЛ12p40. Эти антитела с высокой аффинностью связываются с человеческими ИЛ12 и ИЛ23. Другой препарат, влияющий на ИЛ12/23, — бриакинумаб — находится на последних стадиях клинических исследований III фазы.

ИЛ12 и ИЛ23 играют важную роль в патофизиологии Пс. Генетические предпосылки возникновения Пс обусловлены полиморфизмом генов, которые кодируют об-



Общим компонентом ИЛ12 и ИЛ23 является субъединица p40. Устекинумаб связывается с субъединицей p40 ИЛ12 и ИЛ23, нейтрализуя обе эти молекулы

шую субъединицу p40 в этих цитокинах (ИЛ12 β) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ23 [42]. Кроме того, выявлено, что нетипичный вариант субъединицы рецепторов ИЛ23, обеспечивающий защиту от болезни Крона [43], также может играть важную роль в предупреждении Пс [44]. В псориазических бляшках обнаружена гиперэкспрессия субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 [45], а доклинические исследования доказали участие в патогенезе Пс цитокинов, содержащих p40 [37]. Большинство современных лекарственных средств для лечения Пс регулируют уровень ИЛ12 и ИЛ23, чем, как предполагается, и обусловлена их эффективность [46]. Препараты, мишенью для которых являются указанные цитокины, проходят клинические исследования [41, 47].

В результате связывания субъединицы p40 ИЛ12 и ИЛ23 УСТ блокируется их взаимодействие с рецептором ИЛ12R β 1, расположенным на НК-клетках и Т-лимфоцитах. Благодаря этому не формируются опосредованные ИЛ12 и ИЛ23 сигналы и связанные с этим созревание и экспансия клеток Th1 и Th17. УСТ снижает индуцированную ИЛ12 и ИЛ23 экспрессию клеточных поверхностных маркеров, которые отвечают за миграцию, активацию, выброс цитокинов, и модулирует вызываемую этими ИЛ секрецию про- и противовоспалительных цитокинов. В результате УСТ прерывает аномальный цитокиновый каскад, лежащий в основе патогенеза Пс. Терминальный период полувыведения препарата, составляющий около 20 сут (15–32 сут по данным всех исследований), приблизительно совпадает с таковым естественного IgG [48].

Сывороточные концентрации УСТ подвержены влиянию массы тела. При введении препарата в дозах 45 или 90 мг у пациентов с массой тела >100 кг медиана концентрации оказывается ниже, чем у лиц, масса тела которых <100 кг. Срединный показатель минимальных концентраций у больных с массой тела >100 кг при применении УСТ в дозе 90 мг был вполне сравним с таковым у лиц с массой тела <100 кг при применении препарата в дозе 45 мг. УСТ выпускается в виде инъекционного раствора в готовом для применения шприце с дозировкой 45 мг/0,5 мл или 90 мг/1,0 мл и вводится путем подкожной инъекции в живот или бедро. Рекомендованная начальная доза составляет 45 мг, затем еще 45 мг через 4 нед, после чего делают инъекцию каждые 12 нед. У пациентов с массой тела >100 кг доза инъекции составляет 90 мг.

В США препарат зарегистрирован для лечения взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой бляшечного Пс, которым необходима системная или фототерапия. В Европейском Союзе УСТ применяют в случае неэффективности, наличия противопоказаний или непереносимости системной или фототерапии. Препарат зарегистрирован также в России для лечения среднетяжелого и тяжелого Пс по тем же показаниям, что и в США и ЕС.

Клинические исследования

Эффективность и безопасность УСТ изучали в крупных международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях (РПКИ) при Пс [49–52], ПсА [53], болезни Крона [54], рассеянном склерозе [55, 56] (см. таблицу).

Исследование PHOENIX 1

Было проведено 76-недельное двойное слепое РПКИ III фазы PHOENIX 1, посвященное изучению эф-

фективности и безопасности УСТ, человеческих МАТ к ИЛ12 и ИЛ23, у пациентов с Пс [57]. В нем приняли участие 766 пациентов, страдающих среднетяжелым или тяжелым Пс. Участникам методом случайного выбора назначали УСТ в дозе 45 мг (n=255) или 90 мг (n=256) в 0-ю и 4-ю недели, а затем через каждые 12 нед, либо ПЛ (n=255) в 0-ю и 4-ю недели с последующим переходом на 12-й неделе в группу получавших УСТ. Пациенты, которые изначально попали в группу получавших УСТ и у которых был достигнут долгосрочный эффект (по крайней мере 75% улучшение по индексу PASI – PASI75 – на 28-й и 40-й неделях), после 40-й недели были повторно рандомизированы для продолжения терапии УСТ либо прекращения терапии вплоть до исчезновения эффекта. Основным оцениваемым показателем была доля пациентов с PASI75 на 12-й неделе. Анализ проводили по всем участникам, получившим хотя бы одну дозу препарата (intention to treat). Ключевые параметры эффективности, включавшие PASI, глобальную врачебную оценку и дерматологический индекс качества жизни, оценивали до 76-й недели. PASI показывал распространенность и тяжесть Пс по шкале от 0 (отсутствие Пс) до 72 баллов (самая тяжелая форма Пс) [7]. Глобальная врачебная оценка (PGA) представляет собой результат оценки врачом тяжести Пс в виде средней величины по шести показателям (0–5) тяжести индурации, эритемы и распространенности Пс. Чем ниже показатель PGA, тем лучше состояние кожи: 0 – чистая, 1 – минимальное, 2 – легкое, 3 – умеренное, 4 – значительное и 5 – тяжелое поражение. Дерматологический индекс качества жизни представляет собой опросник для пациентов из 10 пунктов; общая оценка может колебаться от 0 (Пс совсем не влияет на качество жизни) до 30 баллов (влияет очень сильно) [58].

До начала исследования более 90% пациентов использовали препараты для местного применения и как минимум 50% участников получали стандартную системную или биологическую терапию. Незадолго до скрининга или в момент его проведения у 25 пациентов диагностирована латентная форма туберкулеза, в связи с чем во время исследования они получали изониазид.

К 12-й неделе PASI75 достигнут у 171 (67,1%) пациента, получавшего УСТ в дозе 45 мг, у 170 (66,4%) – в дозе 90 мг и у 8 (3,1%) принимавших ПЛ. Разница в частоте ответа по сравнению с ПЛ составила 63,9%; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 57,8–70,1% (p<0,0001) для получавших 45 мг препарата и 63,3% (95% ДИ 57,1–69,4; p<0,0001) – в группе 90 мг. К этому же периоду лечения глобальная врачебная оценка значительно выраженнее уменьшилась в группах больных, получавших УСТ, чем в группе ПЛ. У пациентов, получавших УСТ, PGA Пс, равная 0 или 1 баллу, наблюдалась чаще, чем в группе ПЛ: разница в частоте ответа составила 56,5% (95% ДИ 50,0–62,9%; p<0,0001) в группе получавших 45 мг препарата по сравнению с ПЛ и 57,8% (95% ДИ 51,4–64,2%; p<0,0001) – в группе 90 мг по сравнению с ПЛ. После начала плацебоконтролируемой фазы исследования эффективность продолжала увеличиваться.

Через 24 нед от начала терапии в обеих группах, получавших УСТ (45 и 90 мг), наблюдали максимум эффективности: ответ по критериям PASI75 отмечен у 191 (76,1%) из 251 пациента в группе 45 мг препарата и у 209 (85%) из 246 – в группе 90 мг. К 28-й неделе свыше 90% получавших УСТ в обеих группах достигли PASI50 и около

Характеристика клинических исследований УСТ

Исследования	Число больных	Доза	Результаты	Источник литературы	ЗаклЮчение
<i>Псориаз</i>					
Фаза I Исследование фазы I по изучению безопасности, фармакокинетики и клинической эффективности человеческого антител к ИЛ12p40 у больных бляшечным псориазом	18	4 когорты больных, которым в/в вводился препарат в дозах 0,1; 0,3; 1,0 и 5,0 мг/кг	У 67% больных был достигнут хороший эффект – PASI75	[50]	Значительное и устойчивое дозозависимое улучшение состояния
Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование I фазы по изучению однократного п/к введения человеческого мАТ к ИЛ12/23 у больных бляшечным Пс	21	4 когорты больных, получивших п/к следующие дозы УСТ: 0,27; 0,675; 1,35 и 2,7 мг/кг	У 76% больных наблюдался хороший эффект – PASI75	[51]	Однократное введение УСТ сопровождалось хорошей переносимостью и эффективностью при среднетяжелом и тяжелом Пс
Фаза II Человеческие мАТ к ИЛ12/23 при лечении Пс	320	Пациенты со среднетяжелым и тяжелым Пс получали 45 или 90 мг УСТ однократно или еженедельно в течение 4 нед либо ПЛ	К 12-й неделе достижение PASI75 наблюдалось у 52–81% больных, получавших УСТ, и у 2% больных, получавших ПЛ	[52]	Была продемонстрирована эффективность препарата при Пс и доказана роль ИЛ12/23 в патогенезе Пс
Фаза III PHOENIX 1 (Psoriasis Followed by Long Term Extension)	766	Больные среднетяжелым и тяжелым Пс получали ПЛ или УСТ по 45 и 90 мг на 0-й и 4-й неделях, а затем – каждые 12 нед. Пациентов группы ПЛ переводили на получение УСТ 45 или 90 мг на 12-й и 16-й неделях с последующим введением 1 раз в 12 нед. На 40-й неделе пациентов с показателем PASI75 повторно рандомизировали по группам поддерживающей терапии или ПЛ	На 12-й неделе PASI75 достигли 67% больных, получавших УСТ, против 3% среди получавших ПЛ. PASI90 достигли 42 и 37% больных в группах, получавших 45 и 90 мг УСТ соответственно, против 2% больных группы ПЛ	[57]	УСТ оказался эффективным при лечении среднетяжелого и тяжелого Пс. При введении препарата каждые 12 нед наблюдается эффективность лечения в течение года у большинства пациентов
Фаза III PHOENIX 2 (Psoriasis Followed by Long Term Extension)	1230	Больные среднетяжелым и тяжелым Пс получали ПЛ или УСТ по 45 и 90 мг на 0-й и 4-й неделях, а затем – каждые 12 нед. Пациентов группы ПЛ переводили на получение УСТ 45 или 90 мг на 12-й и 16-й неделях с последующим введением 1 раз в 12 нед. На 28-й неделе пациенты с частичным ответом на терапию (50<PASI<75) были рандомизированы по группам режима введения: 1 раз в 12 нед или 1 раз в 8 нед	На 12-й неделе PASI75 достигли 67 и 76% больных, получавших УСТ 45 и 90 мг, против 4% среди получавших ПЛ. PASI90 достигли 42 и 51% больных, получавших УСТ 45 и 90 мг, против 1% среди получавших ПЛ	[59]	Хотя лечение УСТ с режимом введения каждые 12 нед эффективно у большинства пациентов, в случае недостаточной эффективности возможна интенсификация терапии: введение препарата каждые 8 нед и увеличение дозы до 90 мг
Фаза III ACCEPT [Active Comparator (CNTO 1275/Enbrel)] Psoriasis Trial)	903	Больные среднетяжелым и тяжелым Пс получали 45 или 90 мг УСТ или ЭТЦ по 50 мг дважды в неделю в течение 12 нед	На 12-й неделе PASI75 достигли 68 и 74% больных, получавших УСТ 45 и 90 мг, против 57% среди получавших ЭТЦ	[60]	Обе дозы УСТ более эффективно влияли на бляшечный Пс, чем ЭТЦ, клиническая эффективность зависела от дозы препарата, а частота НР не различалась в сравниваемых группах больных
<i>Псориатический артрит</i>					
Фаза II УСТ для лечения ПсА: рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование	146	Больные ПсА и Пс получали УСТ 90 и 63 мг еженедельно в течение 4 нед и ПЛ на 12-й и 16-й неделях либо ПЛ еженедельно в течение первых 4 нед и УСТ 63 мг на 12-й и 16-й неделях. Длительность наблюдения составила 36 нед	К 12-й неделе ACR20 достигли 42% больных, получавших УСТ, против 14% получавших ПЛ. ACR50 и ACR70 наблюдались у 25 и 11% больных, получавших УСТ, против 5 и 0% больных, получавших ПЛ	[53]	Наблюдались хорошая переносимость, значительное улучшение симптомов ПсА
<i>Болезнь Крона</i>					
РПКИ УСТ у больных среднетяжелой и тяжелой болезнью Крона	104	Часть 1: ПЛ еженедельно п/к в течение 0–3 нед, затем УСТ 90 мг на 8–11-й неделях; 2. УСТ 90 мг п/к еженедельно в течение 0–3-й недель, затем ПЛ на 8–11-й неделях; 3. ПЛ в/в на неделе 0, затем в/в УСТ в дозе 4,5 мг/кг на 8-й неделе; 4. УСТ в/в 4,5 мг/кг на неделе 0, затем ПЛ на 8-й неделе. Часть 2: 1. УСТ 90 мг п/к еженедельно на 0–3-й неделях; 2. УСТ 4,5 мг/кг на неделе 0	На фоне лечения УСТ наблюдался более выраженный эффект по сравнению с ПЛ	[54]	УСТ продемонстрировал эффективность при лечении болезни Крона, особенно у больных, получавших прежде инфликсимаб
<i>Рассеянный склероз</i>					
Повторные п/к инъекции УСТ у больных рассеянным склерозом: двойное слепое РПКИ II фазы	249	5 групп больных: 1) ПЛ п/к каждые 4 нед; 2) УСТ 27 мг п/к каждые 4 нед; 3) УСТ 90 мг п/к каждые 4 нед; 4) УСТ 180 мг п/к каждые 4 нед; 5) УСТ 90 мг п/к каждые 8 нед, ПЛ – на 7-й и 15-й неделях	Не наблюдалось существенных отличий в группах, получавших исследуемый препарат, по сравнению с ПЛ	[56]	Наблюдалась хорошая переносимость УСТ, но не было выявлено заметного эффекта при лечении данного заболевания

Примечание. ПЛ – плацебо, НР – нежелательные реакции, ЭТЦ – этанерцент, п/к – подкожно, в/в – внутривенно.

50% — как минимум 90% улучшения PASI по сравнению с исходным (PASI90). Эти показатели ответа сохранялись на протяжении всех 40 нед, после чего больных с длительным ответом подвергли рандомизированной отмене терапии. Пациенты, исходно получавшие ПЛ, достигли сходных результатов на 12-й неделе после перехода на лечение активным препаратом. Среди прошедших повторную рандомизацию на 40-й неделе число больных со значительным улучшением (PASI75) было выше у тех, кто продолжал получать поддерживающую терапию УСТ на протяжении как минимум 1 года, чем у выбывших из группы активного лечения ($p < 0,0001$).

В группе поддерживающей терапии средняя доля пациентов, у которых произошло улучшение по PASI, оставалась стабильной по крайней мере до 76-й недели. К этому сроку у них также в основном сохранились показатели PASI50, 75, 90 и результаты PGA. Напротив, в группе, где лечение с 44-й недели было отменено, медиана числа пациентов с улучшением показателя PASI постепенно начала уменьшаться. После 52-й недели снижение индекса ускорилося. Улучшение индекса PASI на 40-й неделе в обеих группах отмены терапии составляло $>96\%$, а к 64-й неделе этот показатель ухудшился до 40%. Из 195 пациентов, которым УСТ начали вводить заново, 167 (85,6%) в течение 12 нед достигли PASI75, причем частота ответа была сходной во всех лечебных группах.

Результаты лечения пациентов, отражением которых служил дерматологический индекс качества жизни, улучшались параллельно с ослаблением проявлений Пс, причем в группе УСТ они стали проявляться уже со 2-й недели. К 12-й неделе более чем у 50% пациентов в группе УСТ достигнут дерматологический индекс качества жизни, равный 0 или 1 баллу ($p < 0,0001$ по сравнению с ПЛ в обеих группах), медиана изменений дерматологического индекса качества жизни была выше у получавших УСТ, чем у принимавших ПЛ: медиана разницы по сравнению с ПЛ для группы получавших 45 мг препарата составила $-7,0$ (95% ДИ $-7,0...-5,0$; $p < 0,0001$), а для группы 90 мг она также была $-7,0$ (95% ДИ $-8,0...-6,0$; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших поддерживающую дозу УСТ, дерматологический индекс качества жизни, зафиксированный на 12-й неделе, сохранялся до конца исследования, а у участников с отменой терапии этот индекс ухудшался.

Особый интерес вызывает выявленный спектр НР при лечении УСТ. Во время РПКИ НР возникли у 278 (54,5%) из 510 пациентов, получавших УСТ, и у 123 (48,2%) из 255 получавших ПЛ. Серьезные НР (СНР) отмечены в этой фазе у 6 (1,2%) из 510 получавших УСТ и у 2 (0,8%) из 255 — ПЛ.

В целом НР были легкими или незначительными и не требовали коррекции лечения. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль и артралгии. Число инфекций и НР, которые привели к прекращению лечения, во всех группах было почти одинаковым. СНР наблюдались у 2 из 255 пациентов, получавших ПЛ (у одного — пневмония, у одного — психическое расстройство), у 2 из 255 получавших 45 мг УСТ (у одного — инсульт, у одного — артериальная гипертензия) и у 4 из 255 получавших дозу 90 мг (у двоих возникли серьезные инфекционные осложнения; у одного выявлено заболевание коронарных артерий; по поводу чего он перенес аортокоронарное шунтирование; у одно-

го пациента началось обострение Пс в период скрининга, в связи с чем его лечили только местными смягчающими средствами, затем пациент продолжил получать УСТ и в последующем адекватно ответил на лечение). В группе получавших УСТ зарегистрировано два случая серьезных инфекционных осложнений (у одного пациента наблюдалась флегмона обеих ног, у другого — опоясывающий лишай в области дерматома Th8 с 19 кожными пузырьками, диссеминировавшими за пределы первичного дерматома), которые разрешились только после соответствующего лечения. Злокачественных опухолей во время проведения плацебоконтролируемой фазы не отмечено, а частота отклонений лабораторных показателей от нормы была в лечебных группах практически одинаковой. У пациентов, получавших поддерживающую терапию УСТ, частота НР была не выше, чем в группе с перерывом в лечении в фазу рандомизированной отмены терапии. Наиболее частые СНР, наблюдавшиеся в фазу переключения с ПЛ и рандомизированной отмены терапии, были следующие: инфекции (в фазу перехода с ПЛ — вирусная инфекция у пациента из группы больных, получавших 45 мг препарата; язва и остеомиелит стопы у пациента из группы получавших 90 мг препарата, который страдал сахарным диабетом; в фазу рандомизированной отмены терапии — гастроэнтерит у пациента из группы прерывания лечения), злокачественные опухоли (в фазу перехода с ПЛ — по одному случаю рака предстательной и щитовидной желез в группе 45 мг УСТ; в фазу рандомизированной отмены терапии — один случай рака толстой кишки в группе прерывания лечения), сердечно-сосудистые нарушения (у двух пациентов: у одного из группы 45 мг препарата и у одного получавшего ПЛ, а затем перешедшего на 90 мг УСТ — произошел инфаркт миокарда; еще у одного, перешедшего с ПЛ на 45 мг УСТ, возник инсульт; все случаи произошли в фазе переключения). Распределение и частота НР среди пациентов, перешедших с ПЛ на УСТ (которых не подвергли рандомизированному прерыванию терапии), сравнимы. Они оставались сходными до и после коррекции дозы (учащение введений УСТ до одного каждые 8 нед) у больных, которые к 28-й или 40-й неделе не достигли PASI75. У этих пациентов зарегистрированы один случай серьезной инфекции (аппендицит) и по одному случаю злокачественного лентиго (предракового меланоза Дюбрея), рака молочной железы и переходноклеточного рака (у пациента с инфарктом миокарда после нефрэктомии). Не отмечено ни одного случая микобактериальной или сальмонеллезной инфекции. Доля пациентов с патологическими отклонениями в гематологических и биохимических показателях, включая показатели функции печени и почек, была низкой и в целом вполне сравнимой между группами ПЛ и УСТ как через 12 нед, так и во время рандомизированного прерывания лечения. УСТ не оказывал влияния на уровень глюкозы и гемоглобина A1c, число нейтрофилов или уровень D-димера. У получающих УСТ средний уровень С-реактивного белка (СРБ) во время плацебоконтролируемой фазы снижался больше, чем в группе ПЛ. Среди пациентов с исходно повышенным уровнем СРБ (около 30% всех участников) у большинства получавших УСТ к 12-й неделе уровень СРБ нормализовался, в отличие от таковых из группы ПЛ: у 28 (36,4%) из 77 пациентов в группе 45 мг УСТ, у 31 (40,8%) из 76 — в группе 90 мг и у 17 (22,1%) из 77 — в группе ПЛ.

Антитела к УСТ появились у 38 (5,1%) из 746 пациентов, они имели преимущественно низкий титр ($<1/320$) и не были связаны с реакцией в месте инъекции. Частота реакции в месте введения УСТ была низкой (32 случая из 4559 инъекций УСТ и 37 из 16 063 инъекций ПЛ). Все местные реакции были умеренными. Связанных с исследуемым препаратом анафилактического шока или проявлений, подобных сывороточной болезни, не отмечено.

Авторы пришли к выводу, что УСТ является эффективным средством для лечения Пс среднетяжелой и тяжелой степени: при введении препарата через каждые 12 нед у большинства пациентов стойкий эффект сохранялся по крайней мере в течение 1 года.

Исследование PHOENIX 2

В двойном слепом РПКИ III фазы PHOENIX 2, в котором принимали участие 70 исследовательских центров Европы и Северной Америки, также изучались эффективность и безопасность УСТ у пациентов с Пс [59]. Особенностью этого исследования была оценка интенсификации режима введения препарата у больных Пс, имевших частичный ответ на терапию. Лечение получали 1230 пациентов со среднетяжелым или тяжелым Пс (индекс PASI=12 баллов и более, а также поражение как минимум 10% поверхности тела). Пациентов рандомизировали в группу получающих ПЛ ($n=410$) либо УСТ в дозе 45 ($n=409$) или 90 мг ($n=411$) в 0-ю и 4-ю недели, затем – каждые 12 нед. Пациентов с частичным ответом (т. е. с улучшением PASI $\geq 50\%$, но $<75\%$ по сравнению с исходным) повторно рандомизировали на 28-й неделе для продолжения введения УСТ каждые 12 нед или увеличения частоты инъекций до 1 раза каждые 8 нед.

Первичным оцениваемым показателем была доля пациентов, у которых на 12-й неделе улучшение PASI составило минимум 75% (критерий PASI75). PASI75 был достигнут у 273 (66,7%) пациентов, получавших 45 мг УСТ, 311 (75,7%) – 90 мг препарата и у 15 (3,7%) получавших ПЛ. Разница в частоте ответа составила 63,1% (95% ДИ 58,2–68,0%; $p<0,0001$) для группы 45 мг по сравнению с группой ПЛ и 72% (95% ДИ 67,5–76,5%; $p<0,0001$ для группы 90 мг по сравнению с группой ПЛ).

Эффективность УСТ становилась очевидна ко 2-й неделе по показателю PASI50 и к 4-й – по PASI75 (в каждом случае $p<0,0001$). По каждому показателю, включая PASI50/90/100, большая часть пациентов, получавших УСТ, имели ответ к 12-й неделе по сравнению с группой ПЛ. Аналогично в каждой группе УСТ на 12-й неделе была лучше PGA заболевания, чем в группе ПЛ. PGA «проявления псориаза отсутствуют» или «минимальны» чаще встречались в группе больных, получавших препарат, по сравнению с группой ПЛ: разница в частоте ответа составила 63,1% (95% ДИ 58,1–68,1%; $p<0,0001$) для получавших 45 мг препарата по сравнению с ПЛ и 68,6% (95% ДИ 63,9–73,4%; $p<0,0001$) – для группы 90 мг по сравнению с ПЛ. После завершения плацебоконтролируемой фазы частота достижения PASI75 продолжала нарастать.

Частичный ответ на 28-й неделе получен у 93 (22,7%) пациентов в группе 45 мг УСТ и у 65 (15,8%) – в группе 90 мг. По сравнению с ответившими на введение препарата каждые 12 нед у пациентов с частичным ответом имелась тенденция к более высокой массе тела, повышенной частоте значительного или тяжелого Пс PGA и к более высокой частоте ПсА. Пациенты с частичным ответом чаще,

чем больные с полным ответом, использовали стандартные системные средства и у них чаще отмечалась неэффективность по крайней мере одного стандартного системного или биологического средства для лечения Пс. Модель логистической регрессии определила несколько независимых предсказательных факторов частичного ответа на терапию УСТ в дозе 45 мг ($p=0,004$): более высокая масса тела ($p<0,0001$), неадекватный ответ как минимум на одно биологическое средство ($p=0,024$), большая длительность Пс ($p=0,036$) и ПсА в анамнезе ($p=0,047$).

Среди пациентов с частичным ответом на 28-й неделе, которые стали получать 90 мг УСТ каждые 8 нед, PASI75 на 52-й неделе был достигнут в большем числе случаев, чем среди тех, кто получал препарат в той же дозе каждые 12 нед: 22 (68,8%) по сравнению с 11 (33,3%); разница в частоте ответа 35,4% (95% ДИ 12,7–58,1%; $p=0,004$).

Во время плацебоконтролируемой фазы НР отмечены у 217 (53,1%) пациентов из группы 45 мг УСТ, у 197 (47,9%) – из группы 90 мг и у 204 (49,8%) – из группы ПЛ. СНР зафиксированы у 8 (2%) пациентов из группы 45 мг, у 5 (1,2%) – из группы 90 мг и у 8 (2%) – из группы ПЛ. Самыми частыми НР у пациентов, получавших УСТ, были инфекции – 9 (0,7%) – и сердечно-сосудистые нарушения – 9 (0,7%). К концу исследования зарегистрированы один летальный исход (алкогольная интоксикация и аспирация у пациента, получавшего ПЛ, а затем 45 мг УСТ) и одна злокачественная опухоль (плоскоклеточный рак языка у пациента, получавшего 90 мг УСТ). Частота реакций в месте введения была низкой – 56 (1%) из 5632 инъекций УСТ и 67 (0,4%) из 14 919 инъекций ПЛ. Все реакции в месте введения, кроме одной, были слабо выраженными. Не отмечено случаев анафилактического шока, реакций, напоминающих сывороточную болезнь, туберкулеза, лимфом, демиелинизирующих заболеваний. В фазу интенсификации введения НР чаще наблюдали среди получавших УСТ каждые 8 нед, чем у применявших его каждые 12 нед, однако СНР, напротив, чаще встречались у пациентов, которым УСТ вводили каждые 12 нед, по сравнению с теми, кто получал его каждые 8 нед.

Через 52 нед от начала терапии антитела к УСТ выявлены у 20 (12,7%) из 158 пациентов с частичным ответом по сравнению с 12 (2%) из 589 – с ответом PASI75.

Полученные результаты свидетельствуют, что лечение УСТ в дозе 45 или 90 мг приводит к быстрому и значительному улучшению проявлений Пс. Эти данные также подтверждают важную роль ИЛ в иммунопатофизиологии Пс. Результаты обоих исследований, в которые включено почти 2000 пациентов, согласуются по динамике и величине клинического ответа. Клинический ответ становился явным ко 2-й неделе, максимальная частота ответа наблюдалась примерно после 6 мес лечения. В процессе исследования заметно улучшалось качество жизни по оценке пациентами. Хотя введение УСТ каждые 12 нед эффективно в большинстве случаев среднетяжелого и тяжелого Пс, у пациентов с частичным ответом на начальное лечение может потребоваться увеличить дозу до 90 мг каждые 8 нед, чтобы получить полный ответ.

Исследование АСCEPT

Кроме вышеуказанных исследований, было проведено многоцентровое рандомизированное исследование III фазы в трех параллельных группах АСCEPT, в котором срав-

нивали эффективность УСТ и ЭТЦ у пациентов с бляшечным Пс средней и тяжелой степени выраженности [60]. На протяжении 12 нед пациенты получали УСТ в дозе 45 мг на 0-й и 4-й неделях, УСТ в дозе 90 мг на 0-й и 4-й неделях или ЭТЦ в дозе 50 мг два раза в неделю. Применение УСТ оказалось более эффективным по сравнению с применением ЭТЦ в дозе 50 мг дважды в неделю. Количество пациентов, у которых на 12-й неделе улучшение индекса PASI составило >75%, было достоверно выше в группах принимавших УСТ в дозе 45 мг (67,5%; $p=0,012$) и в дозе 90 мг (73,8%; $p<0,001$), по сравнению с группой получавших ЭТЦ (56,8%). Отмечена четкая взаимосвязь используемой дозы и эффективности терапии: на 12-й неделе число пациентов, у которых был выявлен ответ PASI75, оказалось больше в группе с применением УСТ в дозе 90 мг по сравнению с группой получавших препарат в дозе 45 мг. Различия в частоте случаев терапевтического ответа между группами с применением препарата в дозах 45 и 90 мг появились между 4-й и 8-й неделями и достигло максимума на 12-й неделе. При увеличении порога для индекса PASI (количество пациентов, у которых улучшение индекса составило более 50, 75 и 90%) или порога для результатов PGA различия по терапевтическому ответу между группами с применением УСТ и группой с применением ЭТЦ на 12-й неделе увеличивается.

Лечение УСТ в течение 12 нед в целом переносилось хорошо, общие параметры безопасности были сопоставимы с таковыми для ЭТЦ. Количество пациентов, у которых были зарегистрированы НР (69,5 и 67,4% в группе с применением ЭТЦ и объединенной группе с применением УСТ соответственно), СНР (1,2 и 1,4% соответственно) и инфекции (26,8 и 27,3%), было сопоставимо для обоих препаратов. В течение 12 нед стойких признаков влияния дозы препарата на частоту НР в группах с применением УСТ в дозах 45 и 90 мг не выявлено.

Таким образом, результаты исследования АССЕРТ, полученные на 12-й неделе, показали, что обе дозы УСТ более эффективно влияли на бляшечный Пс, чем ЭТЦ, причем клиническая эффективность зависела от дозы препарата, а частота НР не различалась в сравниваемых группах больных.

В 2010 г. J. Santos-Juanes и соавт. [61] опубликовали данные об эффективности терапии УСТ у больных эритродермическим Пс, ранее без эффекта леченных ингибиторами ФНО α .

Исследование C0743T10 при псориазическом артрите

Влияние УСТ на проявления ПсА в вышеуказанных исследованиях не анализировалось, в связи с чем было проведено исследование II фазы C0743T10 [62], направленное на оценку эффективности УСТ в терапии осложненного Пс. В этом многоцентровом двойном слепом РПКИ принимали участие 146 пациентов с активным ПсА и Пс и неэффективностью стандартной терапии (например, метотрексатом, глюкокортикоидами и/или антителами к ФНО α). Исследование проводилось в 24 центрах в Северной Америке и Европе. Пациенты были рандомизированы для получения УСТ или ПЛ на неделях 0, 1, 2 и 3. Больные, получавшие УСТ на неделе 0, в дальнейшем были переведены на УСТ в дозе 90 мг на 12-й и 16-й неделях. И наоборот, пациенты, рандомизированные для получения УСТ на неделе 0, на 12-й и 16-й неделях получали ПЛ для сохранения слепого режима. После привлечения пер-

вых 36 пациентов выполнение процедуры фильтрации (через фильтр с размером пор 0,22 мкм) при приготовлении исследуемого препарата привело к тому, что объем препарата при всех последующих введениях остальным 110 пациентам составил около 0,70 мл, что эквивалентно 63 мг. Таким образом, в этом исследовании пациенты с ПсА в течение 12 нед получали или ПЛ, или УСТ в дозах 63 и 90 мг.

У больных, получивших 4 недельные дозы УСТ, достоверно более часто, чем у принимавших ПЛ, наблюдалось достижение первичной конечной точки на 12-й неделе: улучшение по ACR20 и основных вторичных конечных точек оценки эффективности: улучшение по ACR50 и ACR70, среднее изменение количества баллов по шкале оценки нарушения функций из Опросника о состоянии здоровья (HAQ), улучшение индекса PASI75, среднее изменение количества баллов по шкале оценки качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями (DLQI). Было выявлено, что у пациентов, изначально получавших инъекции ПЛ на неделях 0, 1, 2 и 3 и в дальнейшем переведенных на введение УСТ 2 раза по 63 мг на 12-й и 16-й неделях, зарегистрировано улучшение симптомов артрита: улучшение по ACR20 зарегистрировано у 50,9% пациентов, ACR50 – у 27,3% пациентов и ACR70 – у 9,1% пациентов – и Пс (PASI75 зарегистрировано у 52,2% пациентов) на 24-й неделе (т. е. через 12 нед после начала применения УСТ), сопоставимое с улучшением, зарегистрированным на 12-й неделе в группе пациентов, изначально рандомизированных для получения 4 еженедельных доз УСТ.

Доля пациентов, у которых в ходе исследования C0743T10 на протяжении 12 нед (плацебоконтролируемый период) были зарегистрированы НР, оказалась сопоставимой с долей пациентов на УСТ (60,5%) и группе с применением ПЛ (62,9%). В течение 12 нед СНР были зарегистрированы у 3 больных, получавших ПЛ, тогда как на фоне применения УСТ серьезных НР зарегистрировано не было. Через 36 нед характеристики НР соответствовали таковым, зарегистрированным в ходе плацебоконтролируемого периода, в ходе дополнительного наблюдения непропорционального увеличения частоты НР не отмечалось.

Результаты исследования III фазы с участием больных Пс и исследования II фазы с участием пациентов с ПсА свидетельствуют об эффективности УСТ и способности этого препарата улучшать клинические симптомы артрита и кожных проявлений при терапии ПсА.

УСТ продемонстрировал высокую эффективность в лечении среднетяжелого и тяжелого бляшечного Пс в различных этнических группах в пяти международных клинических исследованиях [57, 59, 60, 62, 63]. У пациентов с врожденными нарушениями системы ИЛ12/23 обнаружена повышенная предрасположенность к микобактериальной инфекции [64]. В связи с этим важно понимать возможные последствия терапии УСТ у пациентов с латентной формой туберкулеза, особенно в регионах Юго-Восточной Азии с повышенной распространенностью латентной туберкулезной инфекции.

Был проведен анализ безопасности лечения УСТ у 167 пациентов со среднетяжелым и тяжелым Пс, получавших профилактическое лечение изониазидом в связи с выявленной латентной туберкулезной инфекцией [65]. Анализ основывался на данных, полученных в пяти двойных слепых многоцентровых РПКИ III фазы. Среди них было три исследования, проведенных в странах за предела-

ми Азии («неазиатские исследования»), которые включали пациентов из Северной Америки и Европы, участвовавших в исследованиях RHOENIX 1 (n=766), RHOENIX 2 (n=1230) и АССЕРТ (n=903); два исследования, проведенных в странах Азии («азиатские исследования»): JPN02 (n=158, пациенты из Японии) и PEARL (n=121, пациенты из Кореи и Тайваня). Дизайн исследований RHOENIX 1 и 2, PEARL и JPN02 был сходным до 28-й недели. В отличие от них, в АССЕРТ имелась группа сравнения, получавшая ЭТЦ.

Латентная форма туберкулеза была диагностирована на основании положительной пробы Манту (в соответствии с местными руководствами для пациентов с иммунодефицитом, принятыми в конкретной стране) или результатов теста QuantiFERON TB-Gold test (QFT) при отсутствии клинических и рентгенологических (по рентгенографии грудной клетки) признаков активного туберкулеза. Больные с латентной формой туберкулеза получали изониазид до лечения исследуемым препаратом (требование о 3-недельном предварительном лечении в исследовании JPN02) или одновременно с первым его введением. В связи с тем что рекомендуемая продолжительность профилактической терапии изониазидом составляет 6–10 мес [66], а гепатотоксические эффекты препарата наиболее часто выявляются в первые 9–12 нед [67], данные по безопасности УСТ были получены до 12-й и 28-й недель терапии.

Оценка безопасности терапии, связанная с токсичностью изониазида, включала специфические НР со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и неврологической систем. Учитывались лабораторные показатели функции печени: выраженное отклонение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) определяли как повышение не менее чем на 100% в сравнении с исходным уровнем и значения АЛТ >150 МЕ/л; активность АЛТ у пациентов с нормальными исходными значениями регистрировали по отношению к верхней границе нормы (ВГН); регистрировали пациентов, у которых исследуемый препарат был отменен в связи с токсичностью изониазида.

Сравнивали результаты неазиатских и азиатских исследований, а также исследований, в которых лечение изониазидом проводилось или не проводилось. Поскольку контролируемый период во всех исследованиях был одинаковым, результаты, полученные до 12-й недели, сравнивали с таковыми в группах пациентов, принимавших ПЛ или ЭТЦ. Данные, полученные у пациентов из групп терапии УСТ в дозе 45 или 90 мг, были указаны в виде объединенной группы лечения УСТ. Латентная форма туберкулеза была исходно диагностирована у большей доли пациентов в азиатских исследованиях – 23,7% (66 из 279), в сравнении с неазиатскими исследованиями – 3,5% (101 из 2899). Пол и средний возраст в целом были сравнимы в азиатских и неазиатских исследованиях, в то время как в неазиатских исследованиях отмечена более высокая медиана массы тела. По сравнению с пациентами, не получавшими изониазид, у пациентов, принимавших его, зарегистрирована более высокая частота специфических НР, в большинстве случаев в виде отклонения лабораторных показателей функции печени, выраженного повышения активности АЛТ (за исключением исследования JPN02).

Частота отмены терапии в связи с токсичностью изониазида была низкой (4 пациента в неазиатских исследованиях). При этом отсутствовала стойкая тенденция к увеличению частоты токсичности изониазида у пациентов, по-

лучавших УСТ, а в азиатских исследованиях таких случаев зарегистрировано не было.

Сравнимая частота НР, возможно связанных с изониазидом, наблюдалась при лечении УСТ и в контрольных группах среди пациентов, которым проводилось или не проводилось лечение изониазидом как в азиатских, так и в неазиатских исследованиях. Общая частота НР и СНР в целом была сравнимой как между лечебными группами в рамках разных исследований, так и между пациентами, получавшими и не получавшими изониазид в неазиатских и азиатских исследованиях. Во всех исследованиях среди пациентов с нормальным исходным уровнем АЛТ более высокая доля больных с выраженным повышением АЛТ на 12-й неделе была выявлена среди получавших изониазид. Частота превышения активностью АЛТ ВГН более чем в 3 раза была сравнимой в группе УСТ и в контрольной группе у пациентов, получавших и не получавших изониазид.

В течение 28 нед от начала лечения у пациентов, принимавших изониазид, по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат (в разных исследованиях и в разное время), выявлена более высокая частота специфических НР, в основном в виде отклонения лабораторных показателей функции печени; выраженного повышения активности АЛТ (за исключением исследования JPN02). У пациентов, получавших изониазид, после выявления уровня АЛТ, в 3 раза превышавшего ВГН, этот показатель возвращался к норме после отмены изониазида. В дальнейшем, чтобы избежать гепатотоксичности изониазида, были назначены другие противотуберкулезные препараты. В целом за 28 нед во всех исследованиях было отмечено пять случаев прекращения лечения в связи с токсичностью изониазида: у трех пациентов, получавших ЭТЦ в исследовании АССЕРТ, которым никогда не вводился УСТ (ни один из них не получал дополнительных препаратов для лечения туберкулеза после отмены изониазида); у одного пациента, получавшего УСТ в исследовании RHOENIX 2 (после отмены изониазида этот пациент не получал других противотуберкулезных препаратов), и у одного пациента, получавшего УСТ в исследовании PEARL (этот пациент был переведен на альтернативный противотуберкулезный препарат и завершил курс лечения латентной туберкулезной инфекции).

Общая частота НР и СНР в целом была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших изониазид в неазиатских и азиатских исследованиях. Относительно небольшое число пациентов, принявших участие в азиатских исследованиях, а также пациентов, получавших изониазид, может ограничивать интерпретацию результатов данного анализа. Известно, что у больных Пс из азиатских исследований отмечено приблизительно 6-кратное увеличение частоты латентной формы туберкулеза в сравнении с пациентами из исследований, проведенных в западных странах. Выраженные отклонения показателей функции печени чаще наблюдались у пациентов, получавших изониазид, чем у пациентов, его не получавших, в первые 12 нед лечения. Однако среди пациентов, как получавших, так и не получавших изониазид, частота отклонений показателей функции печени была сравнимой на фоне лечения УСТ и в контрольной группе.

У 167 пациентов с Пс и латентной формой туберкулеза, получавших сопутствующую терапию изониазидом с начала исследования, не было зарегистрировано ни од-

ного случая активного туберкулеза. Только у пяти пациентов лечение было отменено в связи с токсичностью изониазида. Один случай активного туберкулеза был зарегистрирован у пациента из азиатского исследования PEARL с латентной формой туберкулеза, которому исходно не было назначено лечение; в дальнейшем этому пациенту провели лечение противотуберкулезными препаратами с хорошим эффектом.

В целом частота НР и СНР была сравнимой у пациентов, получавших и не получавших изониазид. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым Пс и латентной формой туберкулеза лечение УСТ может начинаться на фоне сопутствующей профилактики изониазидом и не повышает риск токсичности изониазида или реактивации туберкулеза.

У больных Пс и ПсА повышен риск развития кардиоваскулярных заболеваний, а влияние ГИБП на повышение или понижение кардиоваскулярного риска остается не до конца выясненным [68]. По данным клинических исследований эффективности УСТ II и III фазы у больных Пс было проанализировано воздействие данного препарата на сердечно-сосудистую систему. Во время плацебоконтролируемого периода лечения (12/20 нед) было сообщено о пяти случаях развития кардиоваскулярных заболеваний среди 1582 больных, принимавших УСТ, – 0,3% (95% ДИ 0,1–0,7%), в то время как у 732 больных, получавших ПЛ, подобных НР не было выявлено: 0% (95% ДИ 0,1–0,5%). В течение контролируемого и неконтролируемого периодов лечения наблюдалось 19 случаев развития вышеуказанных заболеваний среди 3117 больных, принимавших УСТ (0,6%). При сравнении с населением США и популяцией больных Пс не установлен повышенный риск развития кардиоваскулярных заболеваний у пациентов, принимавших УСТ. По мнению авторов исследования, проведенный анализ не установил положительного либо отрицательного влияния УСТ на кардиоваскулярный риск, следует проводить дальнейшие наблюдения для окончательного заключения.

В 2012 г. были опубликованы результаты метаанализа, посвященного сравнению эффективности УСТ и других ГИБП при лечении среднетяжелого и тяжелого Пс. В анализ были включены данные РПКИ, опубликованные за период с 1992 по 2012 г. Критерием эффективности служила динамика индекса PASI. Согласно полученным данным оказалось, что УСТ более эффективно влияет на Пс, чем адалимумаб, ЭТЦ и алефасепт, а при сравнении с инфликсимабом такого преимущества не было выявлено. Кроме того, при сравнении ГИБП и ПЛ эффективность ингибитора ИЛ12/23 оказалась выше, чем ингибиторов ФНО α [69].

Интересными представляются данные, полученные в результате клинико-экономического исследования применения УСТ (Стелара) по сравнению с ЭТЦ (Энбрел), инфликсимабом (Ремикейд) и адалимумабом (Хумира) у пациентов с тяжелым Пс [70]. Для оценки клинической эффективности и безопасности вышеуказанных препаратов был проведен анализ клинических исследований за период с 1980 по 2010 г. по базе Кокрановской библиотеки (регистры систематических обзоров и контролируемых клинических испытаний), Medline, Web of Knowledge Филадельфийского института научной информации. Проанализирована клиническая эффективность и безопасность биологических препаратов, расчи-

таны ожидаемые затраты на их применение, показатели «затраты – эффективность» и приращения эффективности затрат.

Эффективность в клинико-экономическом анализе оценивалась по доле пациентов, достигших улучшения индекса PASI75 к определенному времени после начала терапии (10–12, 24–28 и 50–52-я недели). Для УСТ и ЭТЦ анализ клинической эффективности проводился на 12-й неделе терапии, для УСТ – на 12, 28 и 52-й неделях, для инфликсимаба – на 10, 24 и 50-й неделях, для адалимумаба – на 12, 24 и 52-й неделях. Согласно результатам прямого сравнительного рандомизированного клинического исследования УСТ оказался более эффективным препаратом (достижение PASI75) по сравнению с ЭТЦ [60]. Прямых исследований эффективности УСТ с инфликсимабом и адалимумабом не проводились, поэтому авторами были сопоставлены результаты РПКИ различных препаратов [53, 57, 59, 71–74]. Оказалось, что УСТ был несколько менее эффективен, чем инфликсимаб и адалимумаб, в период 10–12 и 24–28 нед, а на 50–52-й неделе терапии ожидаемая эффективность УСТ сопоставима с таковой инфликсимаба и адалимумаба. Результаты расчета затрат на применение биологических препаратов оказались следующими: ожидаемые затраты на УСТ были несколько меньшими по сравнению с затратами на ЭТЦ и инфликсимаб при расчетах по всем исследованиям вне зависимости от кратности назначения и длительности терапии, а по сравнению с адалимумабом стоимость лечения УСТ оказалась выше при длительности лечения 12 и 24–28 нед, и становилась меньше к 52-й неделе терапии. Расчеты показателя приращения эффективности затрат показали экономические преимущества УСТ по сравнению с инфликсимабом как в краткосрочной (10–12 нед), так и в долгосрочной (50–52 нед) перспективе, а по сравнению с адалимумабом – в долгосрочной перспективе (52 нед).

Итак, представлены убедительные данные о том, что УСТ уменьшает выраженность симптомов Пс и ПсА. В клинических исследованиях подкожное введение УСТ, как правило, хорошо переносилось, большинство НР были умеренными и не требовали коррекции дозы. Сводный анализ клинических исследований показал отсутствие специфических инфекций у пациентов, получавших лечение УСТ; кроме того, частота инфекций оставалась постоянной на фоне возрастания суммарной дозы препарата. Более того, в крупном метаанализе показано, что препарат не влияет на частоту развития серьезных сердечно-сосудистых нарушений. При терапии УСТ приблизительно у 5% пациентов образуются антитела к активно действующему компоненту (PHOENIX 1), результаты наблюдения в рамках исследования PHOENIX 2 показывают, что нейтрализующие антитела появляются чаще у пациентов с плохой приверженностью лечению.

В России УСТ был зарегистрирован для лечения Пс недавно. В 2011 г. было опубликовано сообщение об успешном опыте применения этого препарата в нашей стране [75]. Автором были отмечены высокая эффективность лечения, безопасность терапии (НР выявлено не было), отсутствие снижения эффективности при длительном применении, и высокая комплаентность. Согласно рекомендациям, принятым в США, УСТ следует назначать больным среднетяжелым и тяжелым Пс, которым показана фототерапия или системная терапия забо-

левания. В странах Европейского Союза показаниями для назначения этого препарата являются неэффективность лечения либо непереносимость системной терапии или фототерапии [76]. Эффективность и хорошая переносимость УСТ при Пс и ПсА подтверждены хорошо контролируруемыми исследованиями. Доказательная база для ПсА не столь обширна, как для Пс. В настоящее время еще не завершены многоцентровые плацебоконтро-

лируемые исследования влияния УСТ на проявления ПсА у больных, получавших в прошлом ингибиторы ФНО α , и у тех, кто не лечился какими-либо ГИБП, результаты которых интересны и важны как для врачей, так и для их пациентов. Таким образом, УСТ при подкожном введении является альтернативой симптоматическому лечению для пациентов со среднетяжелым и тяжелым бляшечным Пс и ПсА [77].

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочнов В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И. и др. Псориаз и псориазический артрит. М.: Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия, 2007.
2. Van der Kerkhof P.C.M., Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., eds. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby, 2008:115–36.
3. Boumpas D.T., Illei G.G., Tassioulas I.O. Psoriatic arthritis. In: Klippel J.H., Crofford L.J., Stone J.H., Weyand C.M., eds. *Primer on the rheumatic diseases*. 12th ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001:233–8.
4. Saraceno R., Mannheimer R., Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:324–9.
5. Gelfand J.M., Weinstein R., Porter S.B. et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005;141:1537–41.
6. Ferrandiz C., Bordas X., Garcia-Patos V. et al. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:20–3.
7. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238–44.
8. Shbeeb M., Uramoto K.M., Gibson L.E. et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol* 2000;27:1247–50.
9. Leonard D.G., O’Duffy D.J., Rogers III R.S. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1978;53:511–8.
10. Gladman D.D., Shuckett R., Russell M.L. et al. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127–41.
11. Бадюкин В.В. Псориазический артрит. В кн.: Ревматология. Клинические лекции. Под ред. В.В. Бадюкина. М.: Литтерра, 2012; 151–82.
12. Torre-Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Arribas Castrillo J.M. et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 Patients. *Br J Rheumatol* 1991;30:245–50.
13. Sokoll K.B., Helliwell P.S. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1842–6.
14. Wong K., Gladman D.D., Husted J. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient clinic. I: Causes and risk of death. *Arthr Rheum* 1997;40:1868–72.
15. Gladman D.D., Farewell V.T., Wong K. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. Results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthr Rheum* 1998;41:1103–10.
16. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385–90.
17. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthr Rheum* 2004;50:2264–72.
18. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Логинова Е.Ю. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол* 2006;4:11–9.
19. Муравьев Ю.В., Дорошкевич И.А. Что делать, если в период лечения ингибиторами фактора некроза опухоли α возник псориаз? *Науч-практич ревматол* 2011;5:89–91.
20. Borrás-Blasco J., Navarro-Ruiz A., Borrás C. et al. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-alpha antagonist therapy. *South Med J* 2009;102:1133–40.
21. Kary S., Worm M., Audring H. et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor α antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006;65:405–7.
22. Thurber M., Feasel A., Stroehlein J. et al. Pustular psoriasis induced by infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004;3:439–40.
23. Nickoloff B.J., Qin J.Z., Nestle F.O. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:45–56.
24. Ghoreschi K., Weigert C., Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:574–80.
25. Nestle F.O. Psoriasis. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:65–75.
26. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1059–68.
27. Van Beelen A.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L. et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:374–81.
28. Ribbens C. Andre B., Kaye O. et al. Increased synovial fluid levels of interleukin-12, sCD25 and sTNF-RII/sTNF-RI ratio delineate a cytokine pattern characteristic of immune arthropathies. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:669–76.
29. Ritchlin C., Haas-Smith S.A., Hicks D. et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998;25:1544–52.
30. Peeva E., Fishman A.D., Goddard G. et al. Rheumatoid arthritis exacerbation caused by exogenous Interleukin-12. *Arthr Rheum* 2000;43:461–3.
31. Rahman P., Inman R.D., Maksymowych W.P. et al. Association of interleukin-23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:137–40.
32. Hunter C.A. New IL-12-family members: IL-23 and IL-27, cytokines with divergent functions. *Nat Rev Immunol* 2005;5:521–31.
33. Presky D.H., Yang H., Minetti L.J. et al. A functional interleukin-12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14002–7.
34. Parham C., Chirica M., Timans J. et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol* 2002;168:5699–708.
35. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.H. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003;278:1910–4.
36. Teunissen M.B.M., Koomen C.W., de Waal Malefyt R. et al. Interleukin-17 and interferon-synergize in enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998;111:645–9.
37. Hong K., Chu A., Ludviksson B.R. et al. IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999;162:7480–91.
38. Kopp T., Kieffer J.D., Rot A. et al. Inflammatory skin disease in K14/p40 transgenic mice: evidence for interleukin-12-like activities of p40. *J Invest Dermatol* 2001;117:618–26.
39. Kopp T., Lenz P., Bello-Fernandez C. et al. IL-23 production by cosecretion of endogenous p19 and transgenic p40 in keratin 14/p40 transgenic mice: evidence for enhanced cutaneous immunity. *J Immunol* 2003;170:5438–44.
40. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating

- the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;123:1037–44.
41. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580–92.
 42. Cargill M., Schrodi S.J., Chang M. et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273–90.
 43. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461–63.
 44. Capon F., Di Meglio P., Szaub J. et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007;122:201–6.
 45. Piskin G., Sylva-Steenland R.M.R., Bos J.D. et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006;176:1908–15.
 46. Torti D.C., Feldman S.R. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1059–68.
 47. Kimball A., Gordon K.B., Langley R.G. et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008;144:200–7.
 48. Bennet J.C. Approach to the patient with immune disease. In: Goldman L., Bennet J.C., eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 2000:1423–9.
 49. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE Technology Appraisal Guidance 180. London, UK: NICE, 2009.
 50. Kauffman C.L., Aria N., Toichi E. et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004;123:1037–44.
 51. Gottlieb A.B., Cooper K.D., McCormick T.S. et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1081–92.
 52. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580–92.
 53. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633–40.
 54. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–41.
 55. Segal B.M., Constantinescu C.S., Raychaudhuri A. et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008;7:796.
 56. Buttmann M. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies: a 2010 update. *Expert Rev Neurother* 2010;10:791–809.
 57. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. 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.
 58. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology life quality index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210–6.
 59. Papp K.A., Langley R.G., 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.
 60. Griffiths C.E.M., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118–28.
 61. Santos-Juanes J., Coto-Segura P., Mas-Vidal A., Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. *Br J Dermatol* 2010;162:1144–6.
 62. Igarashi I., Keto T., Kato M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis [abstract]. Poster P038 presented at the Congress of the Psoriasis International Network; July 1–4, 2010.
 63. Youn J.I., Tsai T.F., Song M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: results of a phase 3 trial in Taiwanese and Korean patients [abstract]. Poster presentation at the 1st Eastern Asia Dermatology Congress, September 30 – October 3, 2010; Poster CS06–03.
 64. Filipe-Santos O., Bustamante J., Chappier A. et al. Inborn errors of IL-12/23 and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol* 2006;18:347–61.
 65. Tsai T.F., 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; Jul 14 [Epub. ahead of print].
 66. Comstock G.W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847–50.
 67. Nolan C.M., Goldberg S.V., Buskin S.E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-years survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014–8.
 68. Reich K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011;164:862–72.
 69. Lin V.W., Ringold S., Devine E.B. Comparison of Ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; Oct 15 [Epub. ahead of print].
 70. Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. и др. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелыми клиническими формами псориаза. *Вестн дерматол венерол* 2011;3:63–70.
 71. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31.e1–15.
 72. Menter A., Tyring S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106–15.
 73. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367–74.
 74. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558–66.
 75. Курдина М.И. Новое в системной терапии псориаза. *Клин дерматол венерол* 2011;5:54–7.
 76. Croxtall J.D. Spotlight on ustekinumab in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:135–7.
 77. Garcia-Valladares I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:41–9.