

# ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## Стандарты терапии псориатического артрита

*Т. В. Коротаева, Е. Л. Насонов  
НИИ Ревматологии РАМН, Москва*

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы серонегативных спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом [1]. Считают, что заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими и внешнесредовыми факторами.

Среди последних обсуждается роль травмы, инфекции, нервно-физической перегрузки. 24-52% больных отмечали появление первых признаков псориаза в местах нарушения целостности кожных покровов (феномен Кёбнера) [2]. Похожий механизм предполагают и при ПсА: при этом заболевании посттравматический артрит встречается в 4 раза чаще, чем при РА (8% и 2% соответственно) [3]. В канадской когорте из 203 больных ПсА 50 отметили травму как причину артрита [4,5]. У детей после стрептококкового фарингита и тонзиллита описаны случаи возникновения каплевидного псориаза [6,7], а в крови больных ПсА обнаружена РНК гемолитического стрептококка А [8].

Имеются данные о наследственной предрасположенности к развитию как псориаза, так и ПсА: более чем 40% больных ПсА имеют родственников первой степени родства, страдающих псориазом или ПсА [9]. К настоящему времени идентифицировано девять генов, предрасполагающих к развитию псориаза (*psoriasis susceptibility, PSORS<sub>1-9</sub>*). При ПсА с позиции предрасположенности и прогрессирования заболевания наиболее изучена система гистосовместимости HLA. У носителей HLA B39, DQw3 и B27 + DR7 обнаружен высокий относительный риск деструкции суставов 2-3 степени (от 1 до 9 эрозированных суставов), наиболее низкий – у носителей HLA B22 антигена [10]. Имеются данные о связи между развитием ПсА и MICA-A9 (Major Histocompatibility Complex class 1 chain-related genes) (испанская популяция) [11], а мутация гена ФНО- $\alpha$  в позиции 238 отмечена у 38% пациентов с ювенильным началом псориаза и у 32% взрослых с ПсА по сравнению с контролем (7%) в кавказской популяции [12].

Заметная роль в иммунопатогенезе ПсА отводится фактору некроза опухоли – альфа (ФНО- $\alpha$ ) – ключевому провоспалительному цитокину. ФНО- $\alpha$  регулирует многие биологические процессы с помощью разнообразных механизмов – экспрессия генов, миграция, дифференциация, пролиферация клеток, апоптоз -, стимулирует продукцию других цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ 6, ИЛ 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМКСФ), участвует в остеокластогенезе, влияет на обмен липидов и ангиогенез. С высокой концентрацией ФНО- $\alpha$  связывают такие клинические проявления ПсА, как лихорадка, энтезопатии, остеолит, ишемический некроз костей [13,14,15]. Другим аспектом патогенеза ПсА считают неоангиогенез, то есть формирование новых капилляров [16,17]. Известно, что, кроме ФНО- $\alpha$ , ангиогенез регулируется такими цитокинами, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), ангиопоэтин 1, 2 (АНП-1, АНП-2), трансформирующий фактор роста бета (ТФР- $\beta$ ). При раннем ПсА в биоптатах кожи и синовии вокруг капилляров обнаруживают повышенное содержание АНП-1, АНП-2, СЭФР, что связывают с реакцией на хроническую гипоксию тканей – одного из первых этапов патогенеза [19-22]. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  и некоторых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (метотрексат, циклоспорин-А) при ПсА сопровождается уменьшением уровня регуляторов ангиогенеза в тканях [23,24].

В оригинальных критериях J. M. N. Moll и V. Wright, [25] ПсА определяют как воспалительный артрит (периферический артрит и/или сакроилиит и/или спондилит), ассоциированный с псориазом и обычно негативный по РФ, и выделяют 5 субтипов ПсА: 1 – асимметричный олигоартрит (70%), 2 – мутилирующий артрит (5%), 3 – артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (5%), 4 – ревматоидоподобный полиартрит (15%), 5 – псориатический спондилит (5%). С 2006г. используют новые критерии ПсА – CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, чувствительность – 98,7%, специфичность – 91,4%), которые позволяют классифицировать ПсА, несмотря на положительный РФ (12% больных) и отсутствие псориаза (табл. 1) [26,27]. В настоящее время единых международных диагностических критериев ПсА нет. Показана высокая диагностическая ценность классификационных критериев CASPAR на когорте 287 пациен-

тов с ранним и определенным ПсА (длительность болезни менее и более 2,5 лет) [28].

Таблица 1

**КРИТЕРИИ ПСА CASPAR [27]**

Чтобы соответствовать критериям CASPAR, пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий:

<b>1. Псориаз:</b>	
псориаз в момент осмотра	2
псориаз в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
<b>2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз</b>	
	1
<b>3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста)</b>	
	1
<b>4. Дактилит - припухлость всего пальца в момент осмотра</b>	
дактилит в анамнезе	1
<b>5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп</b>	
	1

В основном ПсА развивается постепенно, редко – остро. Пик заболеваемости ПсА отмечается в возрасте от 20 до 40 лет. У 75% больных ПсА поражение суставов возникает в среднем через 10 лет после появления первых признаков заболевания кожи. У 10-15% артрит предшествует псориазу, а у 11-15% – развивается одновременно с поражением кожи. У большинства отсутствует корреляция между выраженностью псориаза и тяжестью артрита, кроме случаев синхронного возникновения двух заболеваний. Характерные признаки периферического артрита – воспаление дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп с формированием «редискообразной» деформации, вовлечение межфаланговых суставов первых пальцев кистей и стоп, осевой артрит (одновременное поражение трех суставов одного пальца), дактилит (воспаление пальца в сочетании с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов), «сосискообразная» деформация пальцев. Острый или хронический дактилит возникает в результате одновременного воспаления сухожилий и суставов, клинически проявляется болью, гиперемией, плотным отеком всего пальца, болевым ограничением сгибания, считается прогностически неблагоприятным фактором для развития эрозий и остеолита [29,30].

При ПсА часто наблюдаются энтезиты и спондилит. Типичная локализация энтезитов – верхний край надколенника, крылья подвздошных костей, точка прикрепления ахиллова сухожилия к задней поверхности пяточной кости, место прикрепления подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмышцелок плечевой кости, медиальный мышцелок бедренной кости. Клинически энтезит проявляется болью в местах прикрепления энтезитов [31-33]. При псориатическом спондилите изме-

нения локализируются в крестцово-подвздошных сочленениях, связочном аппарате позвоночника [34-36]. Редко (4-7%) наблюдается изолированное поражение позвоночника.

У трети пациентов отмечено развитие конъюнктивита [37], у 7% – билатерального HLA DR 13 – ассоциированного переднего и заднего увеита [38], у части пациентов может развиваться аортальная недостаточность. В последние годы получены данные о прогрессирующем и деструктивном характере артрита при ПсА, повышении риска летальности по сравнению с популяцией, особенно от сердечно-сосудистых заболеваний, снижении качества жизни [39]. В то же время показано, что при ПсА чаще, чем при РА, развивается ремиссия: за 5-летний срок наблюдения 1 или 2 эпизода ремиссии отмечены у 24,1% больных, а при РА только у 7,5% [40].

Цель терапии ПсА – уменьшить воспаление в суставах, позвоночнике, энтезисах, замедлить и предупредить рентгенологическую прогрессию, уменьшить выраженность псориаза кожи и ногтей, достигнуть клинической ремиссии [41,42], увеличить продолжительности и улучшить качество жизни пациентов (табл. 2). Основные терапевтические мишени – периферический артрит, псориатический спондилит, дактилит, энтезит, псориаз кожи и ногтей [43].

Таблица 2

**КРИТЕРИИ РЕМИССИИ СПОНДИЛОАРТРИТОВ (СПА) (ОБЯЗАТЕЛЬНО ДОЛЖНЫ ПРИСУТСТВОВАТЬ 5 ПРИЗНАКОВ ИЗ 6 В ТЕЧЕНИЕ 2 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ МЕСЯЦЕВ) [42].**

Клинические проявления	Значения
Усталость	Отсутствует
Боль в суставах (включая воспалительную боль в спине)*	Отсутствует
Длительность утренней скованности, мин	≤15
Число болезненных суставов (ЧБС)	0
Число припухших суставов (ЧПС) (дактилит/энтезит)*	0
СОЭ (мм/ч)	
У женщин	≤30
У мужчин	≤20

\*модификации для СПА

Согласно международным рекомендациям, лечение ПсА состоит из двух основных направлений: стандартная и терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [44-46].

**Стандартная терапия:**

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
- Глюкокортикоиды (ГК), главным образом, вводимые внутрисуставно (ВСГК)
- Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)

**НПВП**

Применение НПВП способствует уменьшению симптомов артрита (уровень доказательности 1B, степень рекомендации А) [47,48]. Часто НПВП

используют совместно с ВСГК у больных со слабой или средней выраженностью периферического артрита без признаков рентгенологической деструкции суставов.

При неэффективности терапии НПВП и ВСГК необходимо назначение БПВП. При стойком снижении активности ПсА возможно уменьшение дозы НПВП.

В сравнительном РКИ нимесулида (НМ) 200 мг/400мг/сут и плацебо (ПБ) показано значимое уменьшение боли, утренней скованности, числа болезненных и припухших суставов в группе НМ. Основное нежелательное явление (НЯ) – гепатотоксичность, в одном случае – фатальная [49]. Других РКИ по оценке эффективности и переносимости селективных НПВП при ПсА не проводилось.

В РКИ не показано преимуществ какой-либо одной группы НПВП [50-52] или случаев усиления псориаза, хотя отдельные наблюдения описаны [53].

#### ГК

Доказательств эффективности системных и ВСГК при ПсА, основанных на данных РКИ, нет. Системного лечения ГК обычно не проводится, особенно в режиме постоянного приема [54].

При ограниченном поражении суставов, острым дактилите, энтезопатиях пяточных областей широко используют ВСГК (уровень доказательности 4, степень рекомендации D) [47] в сочетании с НПВП и/или БПВП.

#### БПВП

К препаратам этой группы относят сульфасалазин (СФС), метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛФ), циклоспорин-А (ЦсП-А). Решение о назначении БПВП принимается как при первом обращении пациента, так и в процессе динамического наблюдения на основании выявления признаков прогрессирования ПсА: слабый ответ на НПВП в режиме монотерапии или в сочетании с ВСГК, полиартрит, увеличение СРБ и СОЭ, появление или распространение эрозий и функциональных нарушений [55].

**СФС.** В 6 РКИ, а также в одном исследовании «случай-контроль» показано слабое и умеренное влияние СФС в дозе 2 г/сут на боль, число болезненных и припухших суставов (расчетная величина эффекта (ВЭ) 0,12/0,02 (ЧБС/ЧПС) и 0,36/0,16/0,18 (боль/ЧБС/ЧПС)), а также отсутствие воздействия на рентгенологическое прогрессирование [56-59] соответственно. В сравнительном исследовании не отмечено преимуществ СФС над циклоспорином-А и стандартной терапией ПсА (НПВП, анальгетики и/или ГК (преднизолон < или = 5 мг/сут)) по степени влияния на основные проявления активности (боль, число болезненных и припухших суставов, оценка активности ПсА больным и врачом) [60]. Влияние на симптомы артрита – уровень доказательности 1 А, на рентгенологическую прогрессию – 3 [47]. Токсический профиль СФС – низкий. Часто – повышение трансаминаз крови (АсТ, АлТ),

креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

**МТ.** Влияние МТ на основные проявления ПсА исследовали в двух РКИ в широком диапазоне доз – от низких (7,5 мг – 15 мг/нед) до высоких – 1-3 мг/кг веса. В первом показано [61], что низкие дозы МТ при приеме внутрь уменьшают активность ПсА (ВАШ, врач) через 12 недель лечения по сравнению с плацебо, ВЭ препарата на суммарный индекс активности ПсА (компоненты OMERACT) оказалась средней – 0,66 [62]. Во втором исследовании оценивалась эффективность пульс-терапии МТ в высоких дозах, однако один пациент погиб от аплазии костного мозга [63]. В неконтролируемых исследованиях показано положительное влияние МТ на симптомы артрита (боль, утренняя скованность), суставной счет и СОЭ [64,65]. Несмотря на уменьшение симптомов артрита (уровень доказательств В), МТ не задерживал рентгенологическое прогрессирование как в режиме монотерапии [66], так и в составе комбинированной терапии МТ+ЦсП-А: индекс рентгенологической прогрессии Larsen возрастал в обеих группах (уровень доказательств – 3) [67]. Токсический профиль МТ – низкий. До начала терапии МТ рекомендуется выполнить тест на присутствие вируса гепатита В и С. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) – лейкопения, тромбопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота, афтозный стоматит.

**ЛФ.** В РКИ TOPAS, [68] (188 больных) показано положительное влияние ЛФ как на симптомы артрита, так и псориаза (уровень доказательств – 1 В) [47]. В основной лечебной группе ответ на терапию по всем критериям оказался значимо выше, чем в группе плацебо: PsARC(%) 60/27, ACR 20 (%) 36/20, PASI 75 17/8, HAQ (% изменения) –0,19/-0,05. ВЭ умеренная – 0,22(ЧБС)/0,17(ЧПС)/0,29(НАQ). В одном клиническом наблюдении отмечена способность ЛФ задерживать рентгенологическое прогрессирование после 1 года терапии (уровень доказательств – 4) [69]. Токсический профиль ЛФ – низкий. Часто – гепатотоксичность (повышение АлТ и/или АсТ), повышение артериального давления, реже – диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз.

**ЦсП-А.** РКИ при ПсА не проводили. Результаты сравнительных исследований ЦсП-А, других БПВП (МТ, СФС) и стандартной терапии (НПВП, анальгетики, преднизолон менее 5 мг/сут) показали, что ЦсП – А в дозе 3-5 мг/кг веса действует не только эффективнее МТ (по влиянию на ЧБС, ЧПС, индекс Ричи, утреннюю скованность, активность ПсА по ВАШ, PASI) [70], но и стандартной терапии [60]: ВЭ ЦсП-А на ЧПС (0,46, средняя), ЧБС (0,44, средняя), счет болезненных и припухших суставов (0,65/0,65, средняя), снижение активности ПсА по шкале Likert на 1 балл у большего числа больных по сравнению со стандартной терапией (61%/33% соответственно) (уровень доказательств – 1 В). При

Таблица 3

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПСА И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ [47]**

Клинические проявления	Метод лечения	Уровень доказательств и рекомендаций
Периферический артрит	НПВП	[1b, A]
	ВСГК	[4, D]
	МТ	[1b-3, B]
	ЦсА	[1b-3, B]
	СФС	[1b, A]
	ЛФ	[1b, A]
Псориаз кожи и ногтей	анти-ФНО- $\alpha$	[1b, A]
	стероидные мази	
	ПУВО-терапия	
	УВО-терапия	
	МТ	[1b, A]
	ЦсА	[1b, A]
Псориатический спондилоартрит	ЛФ	[1b, A]
	анти-ФНО- $\alpha$	[1b, A]
	НПВП	[1a, B]
	ФТ	[1a, A]
Дактилит	анти-ФНО- $\alpha$	[1b, A]
	НПВП	[4, D]
	ВСГК	[4, D]
Энтезит	анти-ФНО- $\alpha$	[1b, A]
	НПВП	[4, D]
	ВСГК	[4, D]

НПВП = нестероидные противовоспалительные препараты; ВСГК = внутрисуставные глюкокортикоиды; ФТ = физиотерапия; БПВП = базисные противовоспалительные препараты; МТ = метотрексат; ЦсА = циклоспорин-А; СФС = сульфасалазин; ЛФ = лефлуномид; анти-ФНО- $\alpha$  = ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа; ПУВО-терапия = фототиотерапии; УВО-терапия = фототерапия.

длительном лечении (2 года) ЦсП-А в дозе 3 мг/кг веса оказывает слабое воздействие на рентгенологическое прогрессирование (уровень доказательств – 3) [71,47]. Токсический профиль ЦсП-А – высокий. НЯ наблюдают у 58% больных. Часто – повышение креатинина крови и артериального давления, дисфункция почек, что требует уменьшения дозы ЦсА на 25%.

Распределение БПВП по соотношению эффективность/токсичность: ЛФ, препараты золота, СФС [72]. Препаратов золота в настоящее время в Российской Федерации нет.

**Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)** – моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , блокируют ФНО- $\alpha$ . К настоящему времени в РФ для лечения ПсА зарегистрированы два из них – инфликсимаб (ИНФ – Ремикейд, Шеринг-Плау, США) и адалимумаб (АДА – Хумира, Abbott Laboratoris, США).

Лечение ГИБП – современное самосто-

ятельное направление терапии ПсА и псориаза. Рекомендуется при периферическом артрите, преимущественном поражении позвоночника, генерализованной энтезопатии в случае отсутствия эффекта от предшествующей адекватной терапии (НПВП + ВСГК + два различных БПВП в комбинации или по-отдельности в терапевтических дозах). Отсутствие эффекта от лечения – это стойко активный ПсА (число болезненных и припухших суставов – более 3, причем дактилит считают как один сустав; BASDAI > или = 40мм; выраженность энтезита 2 («умеренно») по шкале Likert (0–4)) [73]. Адекватным считают лечение БПВП в следующих случаях:

длительность не менее 6 месяцев, причем 2 месяца – в стандартных дозах (за исключением достоверной непереносимости или достижения токсического предела дозы).

длительность лечения, которое было прервано из-за непереносимости, менее 6 месяцев, причем 2 месяца БПВП применяли в терапевтической дозе.

Дозы БПВП:

– стандартные – СФС 2 г/сут в два приема, МТ 20 мг/нед, ЦсП-А 3-5 мг/кг, ЛФ 20 мг/сут.

– терапевтические – СФС 1-2 г/сут в два приема, МТ 7,5 мг/нед, ЦсП-А 3 мг/кг, ЛФ 10 мг/сут [74].

Для оценки эффективности ИНФ при ПсА проводились наблюдательные и плацебо-контролируемые исследования. Из первых наибольший интерес представляют те, которые доказывают участие ФНО- $\alpha$  в неоангиогенезе. На 9 пациентах ПсА с активным артритом коленных суставов показано значимое снижение уровня регуляторов ангиогенеза (СЭФР и АП-2) в синовии после трех инфузий ИНФ в дозе 5 мг/кг. У 12 больных ПсА на фоне лечения ИНФ в режиме монотерапии через 6 и 12 месяцев значительно уменьшилась концентрация матриксных металлопротеиназ – 9 и – 2 (ММП-9 и ММП-2), СЭФР и Е-селектина в сыворотке и коже [75-77].

Из вторых (плацебо-контролируемых) исследований известны IMPACT, IMPACT 2 (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) – РКИ 2 и 3 фазы. В IMPACT приняли участие 104 пациента ПсА, 64% из которых продолжали лечение БПВП (46% – МТ). Доза ИНФ 5 мг/кг. На 16 неделе от начала терапии при первичной оценке эффективности в группе ИНФ по критериям ACR 20 ответили 69% больных, ПБ – 8%, а ответа ACR 50/70 в группе ИНФ достигли 49%/29% и ни одного больного в группе ПБ, по критериям PsARC ответили 75%/21% больных соответственно. К этому времени средний индекс активности псориаза PASI улучшился на 86% в группе ИНФ, а в группе ПБ ухудшился на 12%, при этом изменение PASI 50/75/90 отмечалось у 100%/68%/36% больных в группе ИНФ и ни у одного в группе ПБ. Также в группе ИНФ по сравнению с ПБ отмечалось значи-

ХАРАКТЕРИСТИКА РДСКИ ГИБП ПРИ ПСА [45].

Препарат	Число б-х	Тип исследования/ длительность	Оценка эффективности	Ответившие пациенты препарат/ плацебо, %	p, препарат/ плацебо	Комментарии
ИНФ 5 мг/кг на 0, 2, 6 неделях, далее каждая 8 неделя	104	РДСКИ/ 16 недель	ACR20(16н)	65/10	<0,0001	На 17 неделе все б-ные получали ИНФ, значительно уменьшилась выраженность дактилита и энтезита в группе ИНФ, Rg-прогрессии не отмечалось в группе ИНФ и группе ПБ (короткий срок лечения ПБ)
			ACR50(16н)	46/0	<0,001	
			ACR70(16н)	29/0	<0,001	
			PsARC(16н)	75/21	<0,001	
			ACR20(50н)	68/69	<0,0001	
			ACR50(50н)	42/53	<0,001	
			ACR70(50н)	34/39	<0,001	
PsARC(50н)	76/74	<0,001				
ИНФ 5 мг/кг на 0, 2, 6 далее каждая 8 неделя	200	РДСКИ/ 14 недель	ACR20	58/11	Все <0,0001	Похожие результаты сохранялись до 24 недели. Ответ PASI не зависел от ответа ACR20
			ACR50	36/3		
			ACR70	15/1		
			PsARC	77/27		
			PASI50	82/9		
			PASI75	64/2		
АДА 40 мг п/к каждые 2 недели	313	РДСКИ/ 24 недели	ACR20	57/15	Все <0,0001	Задержка Rg- прогрессии в группе АДА на 24 неделе, которая сохранялась до 144 недели, улучшение показателей качества жизни
			ACR50	39/6		
			ACR70	23/1		
			PsARC	60/23		
			PASI50	75/12		
			PASI75	59/1		
PASI90	42/0					
		PASI100	29/0			

РДСКИ – рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование

мое уменьшение выраженности дактилита и энтезопатий. В течение последующего года всем больным продолжали инфузии ИНФ каждые 8 недель в прежней дозе. К 50 неделе в группе ИНФ/ИНФ по критериям ACR 20/50/70 ответили 70%/53%/39% пациентов, в группе ПБ/ИНФ – 68%/42%/34% соответственно. На 50 неделе в обеих группах не отмечено рентгенологического прогрессирования, что связано с коротким курсом ПБ [78].

В IMPACT 2 рандомизировано 200 человек, ИНФ или ПБ вводили в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6, 14 и 22 неделях. На 24 неделе пациентов группы ПБ переводили в открытую фазу ИНФ в дозе 5 мг/кг, большинству пациентам основной лечебной группы продолжали введение ИНФ в прежней дозе, кроме 15 человек, которым увеличили дозу ИНФ до 10 мг/кг на 38 и 46 неделе из-за недостаточного эффекта. Общая длительность лечения 54 недели. Доля пациентов, продолжающих лечение МТ, была одинакова в обеих группах (45% ПБ, 47% ИНФ). Пациенты из группы ПБ с недостаточным эффектом (уменьшение счета болезненных и припухших суставов менее чем на 10 %) выбывали из исследования на 16, 18, 22 неделях и продолжали лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг. На 14 неделе в группе ИНФ по критериям ACR 20/50/70 ответили 58%/36%/15%, в группе ПБ 11%/3%/1% соответственно, по критериям PsARC – 77%/27% больных соответственно. Изменение PASI 50/75/90 в группе ИНФ отмечено у 82%/64%/41%, пациентов и у 9%/2%/0% - в группе ПБ. Также в основной лечебной группе

значимо уменьшилось количество больных с дактилитом и улучшились показатели качества жизни. Положительное влияние на артрит, дактилит, энтезит и псориаз в группе ИНФ сохранялось в течение всего срока наблюдения. К 54 неделе, после завершения открытой фазы, основные показатели ответа на терапию ACR 20/50/70, PASI 50/75/90 в обеих группах значимо не отличались.

Показана способность ИНФ в дозе 5 мг/кг задерживать рентгенологическую прогрессию даже у пациентов с изначально высоким уровнем СРБ: к 50 неделе у 84% больных, получавших лечение ИНФ, модифицированный счет Шарпа не ухудшался [79]. В основном ИНФ хорошо переносился. Редко регистрировались трансфузионные реакции, но часто встречались головная боль, бронхит, крапивница, наблюдались респираторные инфекции. У 6 пациентов наблюдались серьезные НЯ (ректальное кровотечение, инфекционный синовит, стенокардия, цереброваскулярные нарушения, сальмонеллезный гастроэнтерит). Ни одного случая серьезной инфекции, включая туберкулез, не отмечалось в течение всего срока наблюдения.

Эффективность АДА исследовали в РКИ ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis trials), рандомизировано 313 человек с предшествующей неэффективностью НПВП. АДА или ПБ вводили подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в течение 24-х недель. Половина больных продолжали прием МТ в течение всего срока наблюдения. Оценка эффективности проводилась на 12 и 24 неделях

по критериям ответа ACR 20/50/70, PsARC, динамике индекса активности псориаза PASI 50/75/90, качества жизни HAQ-DI, SF-36, усталости (FACIT-Fatigue) и модифицированного счета Шарпа для оценки рентгенологического прогрессирования. К 12 неделе в группах АДА/ПБ по критериям ACR 20 ответили 58%/14%, к 24 неделе 57%/15% пациентов соответственно. К этому сроку в основной лечебной группе изменение PASI 50/75/90 наблюдали у 72%/49%/30%, в группе ПБ – только у 15%/4%/0% больных. К 24 неделе – у 75%/59%/42% и у 12%/1%/0% соответственно. В группе АДА уже начиная с 12 недели отмечено достоверное отсутствие рентгенологической прогрессии (на основании динамики счета Шарпа). Не отмечалось разницы в ответе на терапию у больных, получавших АДА как в комбинации с МТ, так и в режиме монотерапии. В группе АДА+МТ ответ по критериям ACR 20/50/70 наблюдали у 55%/36%/17% пациентов, в группе монотерапии АДА – у 61%/36%/23% соответственно. В основной лечебной группе по критериям PsARC через 12 недель на терапию ответили 62% больных, через 24 недели – 60%, в группе ПБ – 26% и 23% соответственно [80].

Отдельно анализировали изменение основных показателей, характеризующих качество жизни в обеих группах. Более заметная позитивная динамика была отмечена у пациентов в группе АДА. Особенно это относилось к индексу усталости, оценке физического состояния по SF-36, оценке боли пациентом и оценке активности заболевания врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм). Достигнутый уровень оценки по SF-36 сохранялся до 144 недель у 71% пациентов [81, 82].

Недавно опубликованы результаты открытой фазы исследования ADEPT. Всем пациентам «слепой» фазы в течение последующих 24 недель продолжали лечение АДА в той же дозе. На 48 неделе (n=151) по критериям ACR 20/50/70 ответили 56%/44%/30% больных соответственно, по индексу PASI 50/75/90/100 – 67%/58%/46%/33% соответственно. Изменение счета Шарпа на 24 и 48 неделях для пациентов группы АДА/АДА (n=133) составило -0,1/0,1, а для пациентов ПБ/АДА (n=141) 0,9/1,0 соответственно [83]. У 90% пациентов, получавших АДА, не отмечалось признаков рентгенологического прогрессирования заболевания в течение 24 недель исследования. И в дальнейшем АДА поддерживал этот эффект в течение 144 недель [84].

В основном АДА хорошо переносился пациентами. Наиболее распространенное НЯ – постинъекционная реакция в месте введения препарата. Усиления псориаза или случаев респираторных инфекций не наблюдалось. В группе АДА отмечались случаи транзиторного повышения АлТ, которое было связано с дополнительными причинами (употребление алкоголя или других гепатотоксичных веществ). Таким образом, исследование ADEPT показало, что АДА эффективно подавляет

клинические симптомы ПсА как в режиме монотерапии, так и в сочетании с МТ, достоверно ингибирует рентгенологическую деструкцию суставов, улучшает качество жизни больных ПсА и хорошо переносится пациентами.

Представляют интерес результаты исследования STEREO (Adalimumab – Effective and safe in treating psoriatic arthritis (PsA) in real-life clinical practice), в котором оценивали эффективность и безопасность АДА в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели в реальной клинической практике. В исследование включено 442 пациента с ПсА (50% мужчин) и различными коморбидными состояниями, неэффективностью других ГИБП (этанерцепт и/или ИНФ) и различных БПВП. У 94% больных длительность лечения составила 12 недель, у 36% – 20 недель. Средний возраст больных – 48 лет, длительность псориаза – 19 лет, длительность ПсА – 11 лет. Дактилит отмечался у 30% больных, энтезиты стоп – у 35%, псориаз ногтей – у 59%. Оценка эффективности терапии проводили на 2, 6, 12 неделях с помощью критериев ответа на терапию ACR 20/50/70, изменения количества болезненных (0-78) и припухших суставов (0-76), DAS28, индексов качества жизни HAQ, DLIQI (0-30) и выраженности псориаза по категориям «чисто» и «почти чисто» в %. На 2-й неделе ответ по критериям ACR 20 отмечался у 41% больных, на 6-й неделе – у 65%, на 12-й неделе – у 74%, на 20 неделе – 75%. ACR 50 – 17%/36%/51%/58%, ACR 70 – 5%/16%/32%/41% соответственно. К 12 неделе у 39% пациентов припухших суставов не определялось, у 24% и 21% исчезли признаки псориаза кожи и ногтей. К 20 неделе ремиссия артрита (число припухших суставов=0) установлена у 44% пациентов, кожная ремиссия (PGA=0) – у 37%, у 20% больных наблюдалась ремиссия как кожного, так и суставного процессов. У 37% пациентов отмечалась ремиссия ногтевых поражений (NAPSI=0) [85]. Показатели качества жизни улучшились. У большинства пациентов АДА хорошо переносился: частота тяжелых инфекций составила 3,2/100 пациентолет. Смертей и злокачественных заболеваний не отмечалось [86].

Таким образом, доказана высокая эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  в лечении ПсА, в частности, контроль симптомов заболевания, улучшение функциональной активности, качества жизни и подавление рентгенологического прогрессирования заболевания [87].

В заключении необходимо подчеркнуть, что ПсА – потенциально прогрессирующее заболевание суставов, которое оказывает серьезное влияние на все аспекты жизни пациентов. В связи с этим актуальным является не только своевременная диагностика заболевания, но и выбор адекватной программы терапии в зависимости от основных клинических проявлений и с учетом возможных противопоказаний.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Moll J. M. H., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1973,3,55–78.
2. Melski J. W., Bernhard J. D., Stern R. S. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Associations with early at onset and multiple previous therapies. *Arch. Dermatol.*, 1983,119, 655-9.
3. Scarpa R., Del Puente A., di Girolamo C. et al. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999,51, 78-9.
4. Langevitz P., Buskila D., Gladman D. D. Psoriatic Arthritis precipitated by physical trauma. *J. Rheumatology*, 2006,33(7),1417-56.
5. Punzi L., Pianon M., Bertazzolo N. et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: A study of 25 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 277-81.
6. Bruce I. N., Silman A. J. The aetiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2001,40, 363-6.
7. Rasmussen J. E. The relationship between infection with group A hemolytic streptococci and the development. *Pediatr. Inf. Dis.*, J. 2000,19,153-4.
8. Rahman M.U., Ahmed S., Schumacher H. R. et al. High levels of antipeptidoglycan antibodies in psoriatic and other seronegative arthritides. *J. Rheumatology*,1990,17,621-5.
9. Asumalahti K., Veal C., Laitinen T. et.al. Coding Haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. *Hum. Mol. Genet.*, 2002,11,589-97.
10. Gladman D.D., Farewell V.T. The role of HLA antigens as psoriatic arthritis indicators of progression in psoriatic arthritis (PsA); multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum.*, 1995,25,730-3.
11. Gonzalez S., Martinez-Borra J., Torre-Alonso J. C. et al. The MICA-A9 triplet repeat polymorphism in the transmembrane region confers additional susceptibility to the development of psoriatic arthritis and is independent of the association of Cw\*0602 in psoriasis. *Arthritis Rheum.*, 1999,42,1010-6.
12. Hohler T., Kruger A., Schneider P. M. et.al. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Invest. Dermatol.*, 1997,109, 562-5.
13. Cassel S., Kavanaugh A. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and novel immunomodulatory approaches to treatment. *J. Imm. Bas. Ther. Vaccines*, 2005,3,6-9.
14. Ritchlin C. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Curr. Opin. Rheum.*, 2005,17, 406-12.
15. Mease P. J. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 298-304.
16. Reece R. J., Canete J. D., Parsons W. J. et al. Distinct vascular patterns in the synovitis of psoriatic, reactive and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42(7), 1481-4.
17. Fearon U., Grioso K., Fraser A. et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J. Rheumatology*, 2003, 30, 260-8.
18. Peters R. Vascular endothelial growth factor and the angiopoietins. Working together to build a better blood vessel. *Circul. Res.*, 1998, 83, 342-3.
19. Fearon U., Reece R.J., Blythe D. et al. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implication for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999,872, 619-21.
20. Creamer D.J., Jaggar R., Allen M. et al. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137, 851-5.
21. Kuroda K.S., Sapadin A., Shoji T. et al. Altered expression of angiopoietins and Tie 2 endothelium receptor in psoriasis. *J. Inves. Dermatol.*, 2001,116(5), 713-20.
22. Canete J., Pablos J., Sanmarti R. et al. Antiangiogenic effect of anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  therapy with Infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50(5), 1636-41.
23. Cordiali-Fei P., Trento E., D'Agosto G. et al. Effective therapy with anti-TNF-  $\alpha$  in psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007, 1110, 578-89.
24. Fraser A. D., van Kuijk A.W., Westhovens R. et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporine in patients with active psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 859-64.
25. Moll J. M. H., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1973, 3, 55–78.
26. Mease P. J., Helliwell P. S. (Editors). *Atlas of Psoriatic Arthritis*. Springer (London) 2008, 118.
27. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.*, 2006,54, 2665–73.
28. Chandran V., Schentag C., Gladman D. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, 57(8), 1560-63
29. Oliveri I., Barozzi L., Favaro L. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1524–8.
30. Kane D., Greaney T., Bresnihan B. et. al. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J. Rheumatology*, 1999, 26, 1746-51.
31. Healy P., Helliwell Ph. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, 5(59), 686–91.
32. McGonald D., Gibbon W., Emery P. Classification

- of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*, 1998, 352, 1137-40.
33. Salonen D. C., Brower A. C. et al. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. Edited by Hochberg M. C., Silman A. J., Smolen J. S. Philadelphia: Mosby, 2003, 1193-204.
  34. Khan M., Schentag C., Gladman D. D. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J. Rheumatology*, 2003, 30, 1022-26.
  35. Veale D., Rogers S., Fitzgerald O. Classification of subset in psoriatic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1994, 33, 133-8.
  36. Gladman D. D., Shuckett R., Russell M.L. et al. Psoriatic arthritis – clinical and laboratory analysis of 202 patients. *Q. J. Med.*, 1987, 62, 127-41.
  37. Lambert J. R., Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1976, 35, 354-6.
  38. Queiro R., Torre J. C., Belzunegui J. et al. Clinical features and predictive factors in psoriatic arthritis uveitis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2002, 31, 264-70.
  39. 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. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 1868-72.
  40. Cantini F., Niccoli L., Nannini C. et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatol.*, 2008, 9, 1-5.
  41. Ritchlin C. T. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J. Rheumatology*, 2006, 33, 1435-8.
  42. Stafford L., Kane D., Murphy E. et al. Psoriasis predicts a poor short-term outcome in patients with spondyloarthropathy. *Arthritis Care Res.*, 2001, 45, 485-93.
  43. Kavanaugh A., Ritchlin C. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Systematic Review of Treatments of Psoriatic Arthritis. *J. Rheumatology*, 2006, 33 (7), 1417-56.
  44. Kyle S., Chandler D., Griffiths C. E. et al. Guideline for anti-TNF- $\alpha$  in psoriatic arthritis. *Rheumatol.*, 2005, 44, 390-7.
  45. Tukiewicz A., Moreland L. Psoriatic Arthritis. Current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(4), 1051-66.
  46. Gottlieb A., Korman N., Gordon K. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58(5), 851-64.
  47. Soriano E., McHugh N. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic Review. *J. Rheumatology*, 2006, 33, 1-7.
  48. Sarzi-Puttini P., Santandrea S., Boccasini L. et al. The role of NSAID in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin. Exper. Rheumatol.*, 2001, 19, suppl 22, S17-S20.
  49. Lassus A. A. A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiters disease. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1976, 4, 65-9.
  50. Lonauer G., Wirth W. Controlled double blind study on the effectiveness and adverse effects of acemetacin and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis. *Arzneimittelforschung* 1980, 30, 1440-4.
  51. Leathham P. A., Bird H. A., Wright V. et al. The run-in period in trial design: a comparison of two non-steroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. *Agent. Actions.*, 1982, 12, 221-4.
  52. Hopkins R., Bird H. A., Jones H. et al. A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1985, 44, 189-93.
  53. Powles A. V., Griffiths C. E., Seifert M. H. et al. Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br. J. Dermatol.*, 1987, 117, 799-800.
  54. Pipitone N., Kingsley G. H., Manzo A. et al. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatol.*, (Oxford), 2003, 42, 1138-48.
  55. Gladman D. D., Farewell V. T., Nadeau C. Clinical indicators of progression on psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J. Rheumatology*, 1995, 22, 675-9.
  56. Clegg D.O., Reda D. J., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis patients. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 2013-20.
  57. Gupta A. K., Grober J. S., Hamilton T. A. et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind placebo controlled trial. *J. Rheumatology*, 1995, 22, 894-8.
  58. Combe B., Goupille P., Hamilton T. A. et al. Sulfasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicenter, placebo – controlled study. *Br. J. Rheum.*, 1996, 35, 664-8.
  59. Rahman P., Gladman D. D., Cook R. J. et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: clinical experience. *J. Rheumatology*, 1998, 18, 27-33.
  60. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al. A Comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Rheumatology*, 2001, 28, 2274-82.
  61. Willkens R. F., Williams H. J., Ward J. R. Randomized, double blind placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1984, 27, 376-81.
  62. Gladman D. D., Strand V., Mease P. et al. OMERACT 7 psoriatic arthritis workshop: synopsis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, (suppl 2), ii115-6.
  63. Jones G., Grotty M., Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review), In the Cochrane Library, issue 2, 2004; Oxford Update Software.
  64. Zachariae H., Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta. Derm. Venerol.*, 1987, 67, 270-3.



65. Espinoza L. R., Zakraoui L., Espinoza L. R. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to Methotrexate therapy. *J. Rheumatology*, 1992, 19, 872-7.
66. Abu-Shakra M., Gladman D. D., Thorne J. C. et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J. Rheumatology*, 1995, 22, 241-5.
67. Fraser A. D., van Kuijk A. W. R., Westhovens R. et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 859-64.
68. Kaltwasser J. P., Nash P., Gladman D. D. et al. Treatment of psoriatic arthritis study group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo – controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 1939-50.
69. Cuchacovich M., Soto L. Leflunomide decreases joint erosion and induces reparative changes in a patients with psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 913-23.
70. Sparado A., Riccieri V., Sili-Scavalli A. et al. A Comparison of cyclosporine and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one – year prospective study. *Clin. Exp. Rheum.*, 1995, 13, 589-93.
71. Macchioni P., Boiardi L., Cremonesi T. et al. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporine-A. *Rheum. Int.*, 1998, 18, 27-33.
72. Ravindran V., Scott D.L., Choy E. H. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, 855-9.
73. Salvarani C., Oliveri I., Pipitone N. et al. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biologic (TNF-  $\alpha$  blocking) agents in the treatment in psoriatic arthritis of psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheum.*, 2006, 24, 70-8.
74. Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis. *N. H. S*, 2007.
75. Sattar N., Crompton Ph., Cherry L. et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Blocade on Cardiovascular Risk Factor in Psoriatic arthritis. A double-blind, placebo–controlled Study. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(3), 831-9.
76. Canete J., Pablos J., Sanmarti R. et al. Antiangiogenic Effects of Anti- Tumor Necrosis Factor Therapy With Infliximab in Psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50(5), 1636-41.
77. Cordiali-Fei P., Trento E., D'Agosto G. et al. Effective therapy with anti-TNF-  $\alpha$  in psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2007, 1110, 578-89.
78. Antoni C., Kavanaugh A., Kirkhan B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatological and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 1227-36.
79. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 Trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 1150-7.
80. Mease P., Gladman D., Ritchlin C. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52(10), 3279-89.
81. Gladman D., Mease P., Rithlin Ch. et al. Adalimumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis. Forty-Eight Week Data From the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(2), 476-88.
82. Gladman D., Mease P., Rithlin Ch. et al. Adalimumab improves joint- and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patients-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in psoriatic arthritis trials (ADEPT). *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 9, 1-6.
83. McHugh N., Van den Bosch F., Manger B. et al. Adalimumab (Humira®) Treatment is Effective in patients with Psoriatic Arthritis (PsA) in Day-to-Day Clinical Practice – Results From the STEREO Trial. 25 th Ann. General Meeting of the British Society for Rheumatology (BSR), UK, Liverpool, 2008, abs 259.
84. Mease P. J., Thomson G., Klinkhoff A. et al. Psoriatic arthritis patients receiving Adalimumab (Humira®) sustain improvements in health – related quality of life (HRQOL) 144-week results, 9th Annual European League Against Rheumatism, June 11-14, 2008; Paris, France, SAT 0449.
85. Mease P. J., Ory P., Sharp J. T. et al. Adalimumab (Humira®) sustains inhibition of joint damage for more than 2 years in patients with Psoriatic Arthritis (PsA), 9th Annual European League Against Rheumatism, June 11-14, 2008, Paris, France, OP-0163.
86. Van den Bosch F., Manger B., Goupille P. et al. Clinical remission in patients with Psoriatic Arthritis (PsA) treated with Adalimumab (Humira®). Results of the Stereo trial. 6th Biennial International Congress on Spondyloarthropathies; October 2-4, 2008; Ghent, Belgium. Abstract P70.
87. Furst D. E., Keystone E. C., Kirkham B., et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(Suppl. 3), iii2-iii25.