

Современная фармакотерапия псориатического артрита

Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова;
yulkorsakova@bk.ru

Contacts: Yulia Korsakova;
yulkorsakova@bk.ru

Поступила 09.01.19



Корсакова Ю.Л. – старший научный сотрудник лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Коротаева Т.В. – заведующая лабораторией диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение псориатического артрита (ПсА).
2. Цель терапии при ПсА.
3. Группы препаратов, применяемые при ПсА.
4. Применение стандартных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) при ПсА.
5. Применение таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) при ПсА.
6. Особенности терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при ПсА.
7. Возможности лечения ПсА при беременности.
8. Терапия ПсА с учетом наличия у больных коморбидных заболеваний.

В лекции представлены современные принципы лечения псориатического артрита (ПсА) с учетом гетерогенности проявлений этого заболевания и наличия коморбидных состояний, информация об эффективности и переносимости препаратов, которые применяются в Российской Федерации при ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; синтетические и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ. Современная фармакотерапия псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):75-82.

MODERN PHARMACOTHERAPY OF PSORIATIC ARTHRITIS

Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V.

The lecture presents the modern principles of treatment of psoriatic arthritis (PSA), taking into account the heterogeneity of the manifestations of this disease and the presence of comorbid conditions, information on the effectiveness and tolerability of drugs that are used in the Russian Federation in PSA.

Keywords: psoriatic arthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; glucocorticoids; disease modifying anti-rheumatic drugs; biologicals.

For reference: Korsakova YuL, Korotaeva TV. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(1):75-82 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спонди-

лоартритов (СпА), которое обычно развивается у больных с псориазом (Пс). ПсА, по современным представлениям, является ком-

понентом псориатической болезни (ПБ), сопровождается поражением многих органов, развивается у больных Пс или у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к этому заболеванию кожи [1]. Проявления ПсА разнообразны, при нем могут наблюдаться различные комбинации периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита, и каждое из этих проявлений может иметь различную выраженность воспаления, отличаться по степени тяжести и по-разному отвечать на проводимую терапию. Поэтому выбор терапии при ПсА зависит от конкретных клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата, а также от имеющихся у больных коморбидных заболеваний.

Важным шагом при выборе терапии при ПсА является оценка клинической картины в каждом случае и тщательный подбор лекарственного средства из множества имеющихся в настоящее время препаратов.

В лечении больных ПсА рекомендуется стремиться достичь ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания, замедлить или предупредить рентгенологическое прогрессирование, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов, а также снизить риск развития коморбидных заболеваний [2]. Для всех форм СпА разработана терапевтическая концепция «Лечение до достижения цели» (Treat-to-target – T2T), созданная изначально для ревматоидного артрита (РА). При ПсА показано преимущество стратегии T2T, которое подразумевает назначение активной противовоспалительной терапии с момента установления диагноза, частый и объективный контроль за состоянием пациента, изменение схемы терапии вплоть до достижения целей лечения. Данная стратегия продемонстрировала высокую эффективность при ранних формах ПсА, с длительностью заболевания до 2 лет [3].

Для лечения ПсА применяются препараты, относящиеся к различным группам (табл. 1).

Медикаментозная терапия ПсА предполагает применение в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), которые назначаются преимущественно внутрисуставно (ВСГК). НПВП используют для уменьшения симптомов артрита, энтезита, спондилита и дактилита. Преимущество какой-либо одной группы НПВП при ПсА не доказано.

Таблица 1 Медикаментозные средства, применяемые для лечения ПсА

Симптоматические препараты	НПВП, ГК, локальные ГК
сБПВП	МТ, СУЛЬФ, ЛЕФ, ЦсА
тсБПВП	АПР, ТОФА
Ингибиторы ФНО α	АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП, ЭТЦ
Ингибитор ИЛ12/ИЛ23	УСТ
Ингибиторы ИЛ17	СЕК

Примечание. сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, тсБПВП – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ФНО α – фактор некроза опухоли α , ИЛ – интерлейкин, МТ – метотрексат, СУЛЬФ – сульфасалазин, ЛЕФ – лефлуномид, ЦсА – циклоспорин А, АПР – апремиласт, ТОФА – тофацитиниб, АДА – адалимумаб, ГЛМ – голимумаб, ИНФ – инфликсимаб, ЦЗП – цертолизумаб пэгол, ЭТЦ – этанерцепт, УСТ – устекинумаб, СЕК – секукинумаб.

Применение НПВП возможно в виде монотерапии в случае низкой активности ПсА. Следует учитывать, что эти препараты не оказывают терапевтического воздействия на Пс; кроме того, НПВП не задерживают образование эрозий суставов, их следует использовать совместно с сБПВП и ВСГК.

ГК рекомендуются преимущественно для локальной терапии (внутрисуставно или периартикулярно), например при периферическом артрите или энтезитах. Системное применение ГК, особенно в высоких дозах, может вызвать обострение Пс, в связи с чем в случае наличия высокого риска обострения Пс такая терапия не назначается. Таким образом, системное назначение ГК при ПсА следует использовать с осторожностью, в самых низких эффективных дозах [4, 5].

Для лечения ПсА применяется ряд БПВП, среди которых МТ, ЛЕФ, СУЛЬФ, ЦсА, составляют группу стандартных сБПВП. сБПВП назначают при умеренной и высокой активности ПсА, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (эрозии, полиартрит, повышение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка – СРБ и/или клинически значимые внесуставные проявления) [6].

Кроме того, в практику вошли новые препараты: АПР, ингибитор фосфодиэстеразы 4, и ТОФА, ингибитор Янус-киназы, которые относятся к тсБПВП.

Другая группа лекарственных средств – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – включает ингибиторы ФНО α (АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП, ЭТЦ), ИЛ12 и ИЛ23 (УСТ), ИЛ17А (СЕК).

Синтетические базисные противовоспалительные препараты *Метотрексат*

МТ является препаратом, который имеет наиболее долгую историю применения при ПсА. Его назначают при наличии высокой активности заболевания и неэффективности предшествующего назначения НПВП. Однако следует учитывать, что сБПВП, включая МТ, неэффективны при лечении аксиального спондилита и мало влияют на такие проявления ПсА, как энтезиты. МТ рекомендуется как препарат первой линии в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами [4]. МТ в еженедельной дозе 15 мг и выше для лечения ПсА эффективнее, чем в более низких дозах [7].

Лечение МТ начинают с дозы 10 мг/нед с увеличением ее на 5 мг каждые 2–4 нед (до 25 мг/нед) в зависимости от эффективности и переносимости лечения. МТ уменьшает активность периферического артрита, дактилита. Целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы МТ в связи с большей биодоступностью и меньшим риском возникновения нежелательных реакций (НР) [6].

На фоне назначения МТ обязателен прием фолиевой кислоты в дозе 5–10 мг/нед. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска возникновения НР, исследовать лабораторные параметры (уровни печеночных трансаминаз, альбумина, креатинина, глюкозы, липидов, клинический анализ крови, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В и С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки. Наиболее частые НР – лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота, афтозный сто-

матит. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для лечения МТ следует использовать другие СБВП.

Сульфасалазин

СУЛЬФ оказывает положительное влияние на периферический артрит и функциональные возможности больных ПсА [8]. Однако данный препарат не способствует замедлению прогрессирования деструктивных изменений в суставах [9].

Лечение СУЛЬФ начинают с 500 мг/сут, еженедельно прибавляя по 500 мг до лечебной дозы 2 г/сут. При приеме СУЛЬФ рекомендуется соблюдать достаточный питьевой режим. На фоне терапии препаратом максимальный эффект наступает через 12–16 нед. При отсутствии эффекта целесообразно увеличить дозу препарата до 3 г/сут. На фоне его приема может наблюдаться повышение уровней трансаминаз крови, креатинина, снижение количества клеток крови, гастралгии.

Лефлуномид

При назначении ЛЕФ наблюдается улучшение состояния суставов и кожных проявлений Пс [10–12]. Этот препарат может применяться в виде монотерапии либо в комбинации с МТ.

ЛЕФ используется в дозе 20 мг/сут с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сут в течение 3 дней. Он характеризуется низким токсическим профилем. При лечении этим препаратом часто наблюдаются гепатотоксичность, повышение артериального давления, реже — диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз. При назначении ЛЕФ в комбинации с МТ может наблюдаться нарушение функции печени и требуется более тщательное наблюдение [13].

Циклоспорин А

Лечение ЦсА эффективно при периферическом артрите и Пс. Показана эффективность этого препарата в комбинации с МТ и ингибиторами ФНОα [14, 15].

ЦсА назначают из расчета 2,5–5 мг на 1 кг массы тела в сутки. При достижении клинического результата дозу препарата постепенно снижают до полной отмены. В случае постоянно рецидивирующего течения Пс и невозможности полной отмены препарата его назначают в минимально эффективной дозе на длительное время, но не более 2 лет, в связи с возможным нефротоксическим и гепатотоксическим действием, а также кардиоваскулярным риском. Часто наблюдается повышение уровня креатинина в крови и артериального давления, дисфункция почек, что требует уменьшения дозы ЦсА на 25%. Комбинированное лечение МТ и ЦсА не рекомендуется в связи с высоким риском развития НР.

Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

Апремиласт

АПР — пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), представитель нового класса малых молекул (блокаторы сигнальных путей). Терапия АПР приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к подавлению воспалительной реакции, уменьшению цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ12, ИЛ23, и увеличению продукции противовоспалительного цитокина ИЛ10 [16]. Эффективность АПР при ПсА показана в ряде РКИ II и III фаз, в том числе и среди больных, которые имели опыт лечения СБВП или ГИБП (табл. 2).

АПР рекомендуется для лечения пациентов с активным ПсА при отсутствии ремиссии или невозможности достичь минимальной активности заболевания на фоне терапии СБВП; пациентов, которым по каким-либо причинам не может быть назначено лечение СБВП, ГИБП, или при «ускользании» эффекта на фоне применения ГИБП, а также при наличии коморбидных заболеваний (например, при инфекциях, заболеваниях печени). Данные о способности АПР задерживать рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов пока не получено. АПР не рекомендуется пациентам с установленной депрессией. Данный препарат характеризуется хорошей переносимостью. Назначение АПР не требует обязательного постоянного мониторинга лабораторных показателей или скрининга на туберкулез до начала и на фоне лечения [17]. АПР может назначаться как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ. АПР назначают по 30 мг 2 раза в день (утром и вечером) с интервалом примерно в 12 ч. Требуется начальное титрование дозы.

Таблица 2 Рандомизированные клинические исследования эффективности тСБВП при ПсА

Авторы, источники (исследование)	Сравниваемый препарат	Характеристика пациентов (число)	Оценка эффективности (длительность наблюдения до оценки)
<i>АПР</i>			
Kavanaugh A. et al. [18], Kavanaugh A. et al. [19], Kavanaugh A. et al. [20], Mease P.J. et al. [21] (PALACE1)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Неэффективность БВП или ингибиторов ФНО (<10%) (n=504)	ACR20 (16 нед)
Cutolo M. et al. [21] (PALACE2)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Неэффективность БВП или ингибиторов ФНО (n=484)	ACR20 (16 нед)
Edwards C.J. et al. [22] (PALACE3)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Неэффективность БВП или ингибиторов ФНО (n=505)	ACR20 (16 нед)
Wells A. et al. [23] (PALACE4)	АПР 30 мг vs. АПР 20 мг vs. ПЛ	Без опыта лечения БВП (n=527)	ACR20 (16 нед)
<i>ТОФА</i>			
Mease P.J. et al. [24] (OPAL Broaden)	ТОФА 5 мг 2 раза в день vs. ТОФА 10 мг 2 раза в день vs. АДА 40 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность БВП (n=422)	ACR20 (12 нед), оценка рентгенологических изменений (12 мес)
Gladman D. et al. [25] (OPAL BEYOND)	ТОФА 5 мг 2 раза в день vs. ТОФА 10 мг 2 раза в день vs. ПЛ	Неэффективность ингибиторов ФНО (n=395)	ACR20 (12 нед)

Примечание. ПЛ — плацебо, ACR20 — удовлетворительная эффективность по критериям Американской коллегии ревматологов (улучшение критериев на 20%).

Тофацитиниб

ТОФА является ингибитором Янус-киназ, зарегистрирован для лечения взрослых пациентов с активным ПсА с неадекватным ответом на один или несколько сБПВП. Препарат оказывает влияние на цитокины, участвующие в патогенезе ПсА, такие как интерферон γ , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ22. На фоне применения ТОФА наблюдалось улучшение основных показателей ПсА и Пс (см. табл. 2). Было выявлено замедление рентгенологического прогрессирования к 12-му месяцу на фоне терапии ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в неделю. Эффективность ТОФА 10 мг 2 раза в день была несколько выше. Из серьезных НР обращает на себя внимание более высокая частота инфекций, случаев Herpes zoster.

ТОФА в комбинации с другим сБПВП показан пациентам с активным ПсА, неэффективностью сБПВП, и/или непереносимостью одного из сБПВП, и/или отсутствием ремиссии либо минимальной активности на фоне лечения, и/или с активным дактилитом, и/или с энтезитами. ТОФА рекомендуется также пациентам с активным ПсА с первичной или вторичной неэффективностью одного или нескольких ГИБП, а также пациентам, которым ГИБП показаны, но не могут быть назначены по каким-либо причинам. ТОФА назначается в дозе 5 мг 2 раза в сутки, при недостаточном эффекте возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в сутки.

Генно-инженерные биологические препараты

Всем пациентам с активным ПсА, неэффективностью и/или непереносимостью сБПВП или тсБПВП, не достигшим ремиссии и/или минимальной активности заболевания на фоне терапии указанными препаратами в течение как минимум 3–6 мес, а также при наличии или появлении эрозий суставов, несмотря на прием сБПВП или тсБПВП, показано назначение ГИБП [6].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО α (АДА, ГЛМ, ИНФ, ЦЗП и ЭТЦ), моноклональные антитела к ИЛ12/ИЛ23 (УСТ) и к ИЛ17 (СЕК). При ПсА все ГИБП уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, спондилита и Пс, а также задерживают рентгенологическое прогрессирование в суставах и улучшают функциональное состояние больных. Эффективность этих препаратов доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ; табл. 3).

По данным метаанализов и регистров реальной практики, ингибиторы ФНО α имеют сходную эффективность и безопасность при длительном применении [47].

Устекинумаб

УСТ представляет собой человеческие моноклональные антитела, которые связываются с общей субъединицей Р40 ИЛ12 и ИЛ23. УСТ эффективен при среднетяжелом и тяжелом Пс и ПсА (см. табл. 3) как у больных, не имевших опыта применения ГИБП, так и у тех, кто получал прежде лечение ингибиторами ФНО α . Наблюдалось замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов при ПсА.

Эффективность УСТ не зависит от предшествующего приема ингибиторов ФНО α , препарат может быть назначен как больным, ранее не получавшим лечение ГИБП, так и больным с предшествующим применением ингибиторов ФНО α . УСТ вводится пациентами само-

стоятельно подкожно в дозе 45 мг по схеме: 0–4-я неделя, далее каждые 12 нед. У пациентов с недостаточным эффектом и ожирением возможно повышение дозы до 90 мг.

Секукинумаб

СЕК представляет собой полностью человеческие IgG1 моноклональные антитела, которые связываются с высокой аффинностью с ИЛ17 человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Препарат продемонстрировал эффективность при лечении ПсА и Пс (см. табл. 3). В исследованиях наблюдалось уменьшение тяжести бляшечного Пс и псориаза ногтей пластин, снижение активности артрита, а также замедление деструктивных процессов в суставах, подтвержденное рентгенологически. Среди НР чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Ингибиторы ИЛ12/ИЛ23, ИЛ17 характеризуются хорошей переносимостью. Оценку эффективности терапии УСТ и СЕК и целесообразности их дальнейшего применения выполняют на 24-й неделе по критериям ответа на терапию при ПсА PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). Эффективность ингибиторов рекомендуется ФНО α оценивать каждые 12 нед по критериям PsARC [6].

При выборе ГИБП рекомендуется учитывать следующие факторы: активность периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита, энтезита и Пс; наличие у пациента сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения НПВП, ГК, сБПВП, тсБПВП (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, психические расстройства, включая депрессию, рассеянный склероз и т. п.); наличие сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний (например, сочетание Пс и ПсА с воспалительными заболеваниями кишечника – ВЗК, увеитом); наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и т. п.); режим дозирования, способ введения и доступность ГИБП; иммуногенность; возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП; возможность длительного и безопасного применения ГИБП; скорость наступления эффекта от применения ГИБП; планирование беременности; стоимость ГИБП; предпочтения пациента [6, 48].

Выбор ГИБП следует осуществлять в зависимости от конкретной клинической ситуации, учитывать принцип «риск-польза» от назначения того или иного лекарственного средства, а также зарегистрированные показания. Например, АДА, ИНФ, ГЛМ, ЦЗП и УСТ возможно применять у больных ПсА в сочетании с ВЗК и увеитом (последний – кроме увеита). У таких больных использование ЭТЦ и СЕК не показано.

Пациентам с депрессией следует воздержаться от лечения СЕК, АПР, при этом возможно использовать АДА и УСТ.

Пациентам с риском реактивации туберкулеза (после профилактического лечения), вирусных гепатитов предпочтительнее использовать ЭТЦ, УСТ или СЕК.

Применение генно-инженерных биологических препаратов при беременности и планировании беременности

Пациенткам с ПсА и Пс, планирующим беременность, ЦЗП можно использовать в течение всего срока беременности, АДА — в I и II триместрах беременности, а ИНФ — до 16 нед беременности [49]. Имеются ограничения по вакцинации живыми вакцинами новорожденных. Есть наблюдения о безопасности УСТ при беременности.

Выбор терапии при дактилитах

Дактилит (син. воспаление пальца) — острое или хроническое воспаление пальца, проявляющееся припуханием всего пальца с изменением цвета кожных покровов. Этот типичный признак ПсА в 30% случаев наблюдается на ранних этапах заболевания. Возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинические признаки дактилита: боль, цианотично-багровое окрашивание кожных покровов, плотный отек всего пальца, болевое ограничение сгибания, характерная для ПсА сосискообразная деформация пальца. Дактилит — прогностически неблагоприятный фактор в отношении развития эрозий суставных поверхностей. Без своевременной терапии приводит к функциональным нарушениям кистей и стоп.

Всем пациентам с активными множественными дактилитами (вовлечение трех пальцев и более) в сочетании с функциональными нарушениями, недостаточным ответом на лечение НПВП, ГК внутрисуставно, сБПВП, тсБПВП рекомендуются назначение ГИБП [6]. В РКИ продемонстрирована высокая эффективность ГИБП по сравнению с другими видами лечения, включая сБПВП и тсБПВП. Использование ГИБП в большинстве случаев способствует не только существенному уменьшению выраженности клинических признаков дактилита, но и уменьшению отека костного мозга по данным МРТ, что приводит к снижению риска эрозирования суставов.

Выбор терапии при энтезитах

Энтезит — воспаление в месте прикрепления сухожилия к кости (энтезис) — выявляется у 50–60% па-

Таблица 3 РКИ эффективности ГИБП при ПсА

Авторы, источники (исследование)	Сравниваемый препарат	Характеристика пациентов (число)	Оценка эффективности (длительность наблюдения до оценки)
<i>ЭТЦ</i>			
Mease P.J. et al. [26]	ЭТЦ 25 мг 2 раза в неделю vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=60)	PsARC (12 нед), оценка рентгенологических изменений (12 мес)
Mease P.J. et al. [27], Mease P.J. et al. [28]	ЭТА 25 мг 2 раза в неделю vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=205)	ACR20 (24 нед), оценка рентгенологических изменений (12 мес)
Sterry W. et al. [29] (PRESTA)	ЭТА 50 мг в нед vs. ЭТА 25 мг 2 раза в неделю	Неэффективность НПВП или БПВП (n=752)	Общая оценка Пс врачом
<i>ИНФ</i>			
Antoni C.E. et al. [30] (IMPACT)	ИНФ 5 мг/кг на неделях 0, 2, 6 и затем каждые 8 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=104)	ACR20 (16 нед), оценка рентгенологических изменений (50 нед)
Kavanaugh A. et al. [31] (IMPACT2)	ИНФ 5 мг/кг на неделях 0, 2, 6 и затем каждые 8 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=200)	ACR20 (16 нед), оценка рентгенологических изменений (24–54 нед)
Baranaukaite A. et al. [32] (RESPOND)	ИНФ 5 мг/кг (после нагрузочной дозы) + МТ 15 мг/нед vs. МТ 15 мг/нед	Неэффективность НПВП или БПВП без опыта лечения МТ (n=105)	ACR20 (16 нед)
<i>АДА</i>			
Mease P.J. et al. [33] (ADEPT)	АДА 40 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=113)	ACR20 (12 нед), оценка рентгенологических изменений (24 нед)
Genovese M.C. et al. [34]	АДА 40 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП (n=100)	ACR20
<i>ГЛМ</i>			
Kavanaugh A. et al. [35, 36] (GO REVEAL)	ГЛМ 100 мг каждые 4 нед vs. ГЛМ 50 мг каждые 4 нед vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=415)	ACR20 (14 нед), оценка рентгенологических изменений (24 нед)
<i>ЦЗП</i>			
Mease P.J. et al. [37], van der Heijde D. et al. [38] (RAPID-PSA)	ЦЗП 400 мг каждые 4 нед vs. ЦЗП 200 мг каждые 2 нед vs. ПЛ	Неэффективность БПВП или ингибиторов ФНО (n=409)	ACR20 (12 нед), оценка рентгенологических изменений (24 нед)
<i>УСТ</i>			
Gottlieb A. et al. [39]	УСТ 63 мг vs. УСТ 90 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП или ингибиторов ФНО	ACR20 (12 нед)
McInnes I.B. et al. [40], Kavanaugh A. et al. [41], Kavanaugh A. et al. [42], (PSUMMIT1)	УСТ 45 мг vs. УСТ 90 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП или БПВП (n=615)	ACR20 (24 нед)
Ritchlin C. et al. [43] (PSUMMIT2)	УСТ 45 мг vs. УСТ 90 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов ФНО (n=312)	ACR20 (24 нед)
<i>СЕК</i>			
Mease P.J. et al. [44], van der Heijde D. et al. [45] (FUTURE1)	СЕК 150 мг vs. СЕК 75 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов ФНО (n=606)	ACR20 (24 нед)
McInnes I.B. et al. (FUTURE2) [47]	СЕК 300 мг vs. СЕК 150 мг vs. ПЛ	Неэффективность НПВП, или БПВП, или ингибиторов ФНО (n=312)	ACR20 (24 нед)

циентов. В ряде случаев энтезит — первый симптом заболевания; клинически он проявляется болью, иногда припуханием в точках энтезисов. Энтезиты так же, как и дактилиты, относят к факторам неблагоприятного прогноза у больных ПсА. Энтезиты часто ассоциируются с серьезными функциональными нарушениями, риском образования эрозий, снижением качества жизни больных. Наиболее эффективной терапией энтезитов считают ГИБП.

Всем пациентам с активными множественными энтезитами в сочетании с функциональными нарушениями и недостаточным ответом на лечение НПВП, ВСК или тсБПВП рекомендуются ГИБП.

Выбор терапии при спондилите

При ПсА нередко наблюдается поражение осевого скелета — спондилит и/или сакроилиит. У 40–50% пациентов с аксиальным поражением обнаруживают антиген HLA-B27. Спондилит проявляется воспалительной болью в спине [50] и ограничением подвижности в любом отделе позвоночника.

Всем пациентам с активным спондилитом (при величине Батского индекса активности анкилозирующего спондилита — BASDAI >4) и недостаточным эффектом на фоне терапии НПВП в адекватных терапевтических дозах в течение >4 нед рекомендуется назначение ГИБП, по существующей практике — сначала ингибиторы ФНО α , затем ингибиторы ИЛ17 и ИЛ12/ИЛ23 [51].

Выбор терапии при наличии внескелетных проявлений псориатической болезни

Выбор терапии при псориазе

При наличии тяжелого поражения кожи при Пс показано применение МТ, ЦсА, а также ГИБП. Следует учитывать, что ЭТЦ менее эффективен при Пс, чем другие ингибиторы ФНО α , а УСТ и СЕК более эффективны, чем ингибиторы ФНО α [52, 53]. Схемы лечения Пс могут отличаться от принятых при ПсА. Например, при лечении тяжелого бляшечного (вульгарного) Пс АДА применяется в дозе 80 мг подкожно однократно, через 1 нед — 40 мг и далее — по 40 мг подкожно каждые 2 нед.

Выбор терапии при увеите

Острый передний увеит (ОПУ) — наиболее частое внескелетное проявление СпА, включая ПсА. При аксиальном СпА ОПУ встречается у 20% больных, часто сочетается с наличием HLA-B27, воспалительной боли в спине

и активным по данным МРТ сакроилиитом. В когортных исследованиях и исследованиях «случай—контроль» продемонстрирована ассоциация между увеитом, Пс и ПсА. Показано, что частота увеита и его осложнений в виде макулярного отека, катаракты, повышения внутриглазного давления выше при ПсА по сравнению с Пс. Лечение увеита проводит офтальмолог после консультации с ревматологом и дерматовенерологом и с учетом тяжести поражения глаз, ПсА и Пс. Терапия включает локальное и системное применение ГК, НПВП, МТ, ЦсА, а при упорном (рефрактерном) течении — ГИБП (ингибиторы ФНО α). Наличие увеита влияет на выбор ингибитора ФНО α . Продemonстрирована низкая частота рецидивов увеита на фоне лечения ИНФ, АДА, ГЛМ, ЦЗП, но не ЭТЦ. Эффективность ингибиторов ИЛ12/ИЛ23 и ИЛ17, а также тсБПВП при увеите не изучена.

В заключение следует отметить, что ПсА является гетерогенным, потенциально тяжелым заболеванием, которое сопровождается снижением продолжительности и качества жизни больных, высоким уровнем коморбидных заболеваний и нуждается в мультидисциплинарном подходе к диагностике и терапии. Лечение больных ПсА с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата осуществляется ревматологом при консультировании дерматовенеролога; при наличии у пациентов с ПсА клинически значимого активного (тяжелого) Пс диагностика и лечение осуществляются совместно ревматологом и дерматологом в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Выбор лечения ПсА должен основываться на совместном решении врача и пациента.

Прозрачность исследования

Данная статья включает в себя современные данные о различных препаратах, которые применяются в настоящее время при псориатическом артрите.

Спонсоры

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Scarpa R, Altomare G, Marchesoni A, et al. Psoriatic disease: concepts and implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:627–30. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03574.x
- Smolen J, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1–15. doi: 10.1136/Ann Rheum Dis-2017-211734
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- Gossec L, Smolen J, Gaujoux-Viala C, et al. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:4–12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
- Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1022–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. (In Russ.)].
- Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S132–7.
- Clegg D, Reda D, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a department of veteran's affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2325–9. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2325::AID-ANR10>3.0.CO;2-C

9. Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinical experience. *J Rheumatol*. 1998;25:1957-61.
10. Nash P, Thaci D, Behrens F, et al. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*. 2006;212:238-49. doi: 10.1159/000091251
11. Sakellariou G, Sayegh F, Anastasilakis A, et al. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatol Int*. 2013;33:2917-20. doi: 10.1007/s00296-012-2534-x
12. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:464-70. doi: 10.1002/acr.21848
13. Curtis J, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:43-7. doi: 10.1136/ard.2008.101378
14. Fraser A, van Kuijk A, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:859-64. doi: 10.1136/ard.2004.024463
15. Karanikolas G, Koukli E, Katsalira A, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2466-74. doi: 10.3899/jrheum.110242
16. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:1583-90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001
17. Корсакова ЮЛ, Денисов ЛН. Эффективность и безопасность нового препарата для лечения псориаза и псориатического артрита — апремиласта. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):572-7 [Korsakova YuL, Denisov LN. The efficacy and safety of the new drug apremilast for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):572-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-572-577
18. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
19. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42:479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647
20. Mease PJ, Adebajo AO, Gladman DD. Long-term (104-week) safety profile of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: results from a phase 3, randomized, controlled trial and open-label extension [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2014;66 Suppl 10:1564.
21. Cutolo M, Myerson GR, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376
22. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207963
23. Wells A, Edwards C, Adebajo AO. Long-term (104-week) safety and efficacy of monotherapy with apremilast in DMARD-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase 3, randomized, controlled trial and open-label extension (PALACE 4) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2014;66 Suppl. 10:L22.
24. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
25. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
26. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02530-7
27. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72. doi: 10.1002/art.20335
28. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-21.
29. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147
30. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol*. 2008;35:869-76.
31. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505. doi: 10.1136/ard.2006.058339
32. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541-8. doi: 10.1136/ard.2011.152223
33. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:702-9. doi: 10.1136/ard.2008.092767
34. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying anti-rheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007;34:1040-50.
35. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1777-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202035
36. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1689-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204902
37. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
38. Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697
39. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9

40. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. on behalf of the PSUMMIT I Study Group: Efficacy and safety of Ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT I trial. *Lancet*. 2013;382:780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
41. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741
42. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res*. 2015;67:1739-49. doi: 10.1002/acr.22645
43. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
44. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
45. Van der Heijde D, Landewe RB, Mease PJ, et al. Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1914-21. doi: 10.1002/art.39685
46. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
47. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:52. doi: 10.1186/ar2670
48. Marchesoni A, Olivieri I, Salvarani C, et al. Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology. *Clin Exper Rheumatol*. 2017;35:991-1010.
49. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 2014;53(8):1377-85. doi: 10.1093/rheumatology/ket409
50. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501
51. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
52. Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a bayesian network meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012;148:1403-10. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.238
53. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258

Вопросы для самоконтроля

1. ПсА относится к следующей группе заболеваний:
 - А. Микрористаллические артриты
 - Б. Спондилоартриты
 - В. Системные аутоиммунные заболевания
2. Препаратом первой линии для лечения ПсА является:
 - А. Лефлуномид
 - Б. Сульфасалазин
 - В. Микофенолата мофетил
 - Г. Метотрексат
3. К таргетным синтетическим БПВП относится:
 - А. Этанерцепт
 - Б. Цертолизумаба пэгол
 - В. Гидроксихлорохин
 - Г. Апремиласт
4. При наличии носительства вируса гепатита С возможно применение препарата:
 - А. Апремиласт
 - Б. Метотрексат
 - В. Лефлуномид
5. Для лечения ПсА не применяется следующий ГИБП:
 - А. Голимумаб
 - Б. Канакинумаб
 - В. Секукинумаб
 - Г. Устекинумаб
6. При наличии рефрактерного к стандартной терапии увеита у больного ПсА предпочтительно применение ингибиторов ФНОα.
 - А. Верно
 - Б. Неверно

Ответы — на с. 110