

Обновленные международные рекомендации (EULAR, 2023) по лечению псориатического артрита

Ю.Л. Корсакова¹, Т.В. Коротаева¹, Ш.Ф. Эрдес¹, Е.Ю. Логинова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Корсакова Юлия Леонидовна, yulkorsakova@bk.ru
Contacts: Yulia Korsakova, yulkorsakova@bk.ru

Поступила 01.09.2024
Принята 17.09.2024



Корсакова Ю.Л. – старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов



Коротаева Т.В. – начальник отдела спондилоартритов



Эрдес Ш.Ф. – ведущий научный сотрудник лаборатории аксиального спондилоартрита



Логинова Е.Ю. – старший научный сотрудник лаборатории спондилоартритов



Насонов Е.Л. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении псориатического артрита (ПсА). Расширились возможности терапии псориаза (Пс) и ПсА. Для лечения ПсА применяют следующие лекарственные средства: традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП); генно-инженерные биологические препараты, влияющие на фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ) 12/23 или ИЛ-23, а также ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф и таргетные синтетические БПВП, которые ингибируют янус-киназы или фосфодиэстеразу 4. Со времени публикации рекомендаций Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению ПсА 2019 г. произошли изменения, поэтому потребовалось их обновление, в котором рассматривается лечение всего спектра проявлений ПсА, включая внескелетные изменения и сопутствующие заболевания. Обновленные рекомендации включают 7 общих принципов и 11 рекомендаций. В статье представлены рекомендации EULAR 2023 г. по лечению ПсА, а также перспективные направления научных исследований. Обновленные рекомендации должны быть полезны не только клиницистам, но и пациентам при обсуждении вариантов лечения и принятии решений.

Ключевые слова: псориатический артрит, международные рекомендации для лечения псориатического артрита

Для цитирования: Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Эрдес ШФ, Логинова ЕЮ, Насонов ЕЛ. Обновленные международные рекомендации (EULAR, 2023) по лечению псориатического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):474–483.

UPDATED INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS (EULAR, 2023)
FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Yulia L. Korsakova¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Shandor Erdes¹, Elena Yu. Loginova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

In recent years, there has been significant progress in the study of psoriatic arthritis (PsA). The possibilities of psoriasis (Ps) and PsA therapy have expanded. The following drugs are used for the treatment of PsA: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs); biological DMARDs targeting tumour necrosis factor (TNF), interleukin (IL) 12/23 or IL-23 pathway, and IL-17A and IL-17A/F pathway; and targeted synthetic DMARDs that inhibit Janus kinases or phosphodiesterase 4. There have been changes since the last EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) recommendations for the treatment of PsA from 2019, so an update was required, which examines the treatment of the entire spectrum of PsA manifestations, including cutaneous Ps, extra-musculoskeletal manifestations and concomitant diseases. The updated recommendations include 7 general principles and 11 recommendations. The article presents the EULAR recommendations for the treatment of PsA, as well as research agenda indicating priorities for future research in PsA. The updated recommendations should be useful not only for clinicians, but also for patients when discussing treatment options and making decisions.

Key words: psoriatic arthritis, international recommendations for the treatment of psoriatic arthritis

For citation: Korsakova YuL, Korotaeva TV, Erdes S, Loginova EYu, Nasonov EL. Updated international recommendations (EULAR, 2023) for the treatment of psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):474–483 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-474-483

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — комплексное иммуноопосредованное заболевание, при котором у трети больных псориазом (Пс) наблюдаются как воспалительное поражение скелетно-мышечной системы (периферических суставов и аксиальных структур), так и экстраартикулярные проявления (преимущественно дактилиты, энтезиты, Пс ногтей, реже — увеиты и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)) [1, 2]. ПсА также связан с сопутствующими сердечно-сосудистыми, психологическими и метаболическими нарушениями, что оказывает влияние на качество жизни больных, выбор терапии и её эффективность. Несмотря на проводимое лечение, с течением времени наблюдается прогрессирование ПсА, которое характеризуется нарастанием деструктивных изменений в суставах, более частым вовлечением позвоночника, ухудшением функциональных способностей пациентов и развитием сопутствующей патологии [3]. Поэтому остается актуальным активное использование имеющихся в настоящее время высокоэффективных методов лечения с учетом современных рекомендаций.

За последние 20 лет были разработаны различные медикаментозные стратегии лечения, направленные на уменьшение воспаления и улучшение исходов при ПсА. В настоящее время ПсА является заболеванием, для лечения которого одобрено большое количество лекарственных препаратов [4]. По этой причине различные международные общества, включая Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology; 2019) и Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; 2021), опубликовали рекомендации по лечению и тактике ведения пациентов [5–7]. Рекомендации EULAR по лечению ПсА впервые появились в 2012 г. и обновлены в 2015 и 2019 гг. С тех пор стали доступны препараты с новыми механизмами действия, а также накопились данные долгосрочных наблюдений для существующих препаратов, в связи с чем в марте 2024 г. опубликованы обновленные рекомендации EULAR по лечению ПсА [4].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении ПсА. В частности, развивается концепция предупреждения развития ПсА у больных Пс (T2I, Treat-to-Intercept), разрабатывается дефиниция субклинического ПсА, изучается эффективность таргетной терапии, модифицируются цели лечения, в число которых включено

достижение не только ремиссии, но и очень низкой активности заболевания во всех клинических доменах с учетом мнения пациента, расширяется комплексный подход к оценке активности ПсА, в том числе и с учетом сопутствующих заболеваний [8–11].

Расширились возможности терапии Пс и ПсА. Для лечения ПсА применяют следующие лекарственные средства: традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат (МТ), сульфасалазин (ССЗ) и лефлуномид (ЛЕФ); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), влияющие на фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ) 12/23 или ИЛ-23, а также ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф и таргетные синтетические БПВП (тсБПВП), которые ингибируют янус-киназы (иЯК) или фосфодиэстеразу 4 (ФДЭ4) (табл. 1).

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения псориатического артрита

Тип препарата	Мишень	Название препаратов
Традиционные синтетические БПВП	ФНО-α	Метотрексат
		Лефлуномид
		Сульфасалазин
		Адалимумаб
		Цертолизумаб
ГИБП	ИЛ-12/23	Этанерцепт
		Инфликсимаб
		Голimumаб
		Устекинумаб
		Иксекизумаб
	ИЛ-17А	Нетакимаб*
	ИЛ-17А/ F	Секукинумаб
		Бимекизумаб**
	ИЛ-23-p19	Гуселькумаб
	ИЛ-23-p19	Рисанкизумаб
тсБПВП	CTLA4	Абатацепт**
	ФДЭ4	Апремиласт
	ЯК	Тофацитиниб
		Упадацитиниб

Примечание: БПВП — базисные противовоспалительные препараты; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ — интерлейкин; CTLA4 — ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); тсБПВП — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ФДЭ4 — фосфодиэстераза 4; ЯК — янус-киназа (Janus kinase); * — одобрен для лечения псориатического артрита в Российской Федерации; ** — в настоящее время не одобрен для лечения псориатического артрита в Российской Федерации

Со времени создания последних рекомендаций EULAR по лечению ПсА 2019 г. произошли изменения [5, 7, 12], поэтому потребовалось их обновление, в котором рассматривается лечение всего спектра проявлений ПсА, включая кожный Пс, внескелетные изменения и сопутствующие заболевания.

Обновленные рекомендации разрабатывались 36 экспертами из разных стран и включают 7 общих принципов и 11 рекомендаций, основаны на 38 публикациях, охватывающих 18 препаратов, а также из обзора безопасности, охватывающего 24 публикации.

Общие принципы

А. ПсА — гетерогенное и потенциально тяжелое заболевание, которое может потребовать мультидисциплинарного подхода в лечении.

В. Лечение больных ПсА должно быть направлено на обеспечение наилучшей медицинской помощи и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности, предпочтений пациента и затрат.

С. Ревматологи — специалисты, которые должны в первую очередь лечить скелетно-мышечные проявления ПсА; при наличии клинически значимого поражения кожи ревматолог и дерматолог должны сотрудничать в диагностике и лечении.

Д. Основной целью лечения больных ПсА является максимальное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функций и социального участия; подавление воспаления является важным компонентом достижения этих целей.

Е. При ведении больных ПсА следует учитывать каждое скелетно-мышечное проявление и принимать соответствующие решения о лечении.

Ф. При ведении больных ПсА следует учитывать внескелетные проявления (поражение кожи, глаз и желудочно-кишечного тракта). Следует также учитывать сопутствующие заболевания, такие как ожирение, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания или депрессию.

Г. При выборе лечения следует принимать во внимание индивидуальную безопасность лекарственных средств с различными механизмами действия для оптимизации соотношения пользы и риска.

Комментарий. Обновленные рекомендации включают семь общих принципов (А–Г), три из которых остались неизменными с момента последней публикации (А, Д, Е), а три (В, С, Ф) были изменены. В частности, эксперты впервые выделили ожирение как значимый фактор выбора терапии. Кроме того, по сравнению с редакцией 2019 г. введен новый седьмой общий принцип (Г), который касается выбора безопасного метода терапии. Это добавление было вызвано полученными недавно серьезными сигналами в отношении безопасности иЛАС (тофацитиниба) у больных ревматоидным артритом (5-летнее исследование ORAL-Surveillance). Было отмечено, что длительное лечение тофацитинибом сопровождалось повышением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также тяжелых инфекций, в том числе *Herpes zoster*, и тромбоза. По этой же причине, по мнению экспертов EULAR, иЛАС не могут стать первой линией терапии больных ПсА.

Рекомендации

На рисунке 1 представлен обобщенный алгоритм рекомендаций по лечению ПсА.

В рекомендациях EULAR отмечено, что цель терапии при ПсА соответствует принципам «лечения до достижения цели» [13, 14], а также что в настоящее время определение ремиссии при ПсА остается предметом дискуссий [15–17]. Активность заболевания следует регулярно оценивать по отдельным проявлениям (включая изменения суставов, кожи, энтезит, дактилит, аксиальное поражение), и корректировка лечения зависит от преобладающих симптомов заболевания в данный момент [18].

Применение НПВП и местных ГК в настоящее время ограничено конкретными группами пациентов, а именно теми, кто страдает олигоартритом без факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, псориаз ногтей, эрозии, дактилит, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня С-реактивного белка), при энтезите или преобладающем аксиальном поражении. Их использование должно быть кратковременным, обычно не более 4 недель. Полиартрит или олигоартрит в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза следует лечить БПВП. Системное применение ГК в настоящей версии не рекомендуется. ГК имеют ряд потенциальных проблем с безопасностью, особенно принимая во внимание высокую распространенность при ПсА сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска [10, 19]. НПВП используют как симптоматическую терапию для уменьшения скелетно-мышечной боли, но они не влияют на Пс. НПВП и локальные инъекции ГК рекомендуется применять для временного облегчения симптомов и местного воспаления, и при необходимости их можно использовать в сочетании с БПВП. Однако при лечении (потенциально долгосрочном) НПВП необходимо учитывать аспекты безопасности такой терапии. При преобладании аксиального поражения в соответствии с рекомендациями Международного общества оценки спондилоартритов (ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society) и EULAR для аксиальных спондилоартритов (аксСпА) применение НПВП ограничивают 4 неделями, после этого срока при стойком сохранении симптомов заболевания такую терапию считают неэффективной [20]. Больным ПсА с периферическим артритом рекомендуется быстро назначать прием стандартных синтетических БПВП, отдавая предпочтение МТ. Рекомендуется начало лечения БПВП одновременно (или близко по времени) с началом симптоматической терапии у пациентов как с полиартритом, так и с олигоартритом и наличием факторов неблагоприятного прогноза. Если эта стратегия не помогает пациентам достичь цели лечения, то следует назначить ГИБП, причем нет предпочтений в отношении того, какой класс выбрать для этой группы пациентов.

Следует отметить, что, в отличие от GRAPPA 2021, конкретных рекомендаций по терапии дактилита не представлено. Дактилит рассматривается как сочетание олигоартрита, теносиновита и энтезита. Подход к терапии больных с изолированным дактилитом такой же, как и при олигоартрите, включает использование внутрисуставных инъекций ГК и БПВП [21]. В качестве БПВП назначаются МТ, ССЗ или ЛЕФ. Имеются новые данные об эффективности МТ при дактилите.

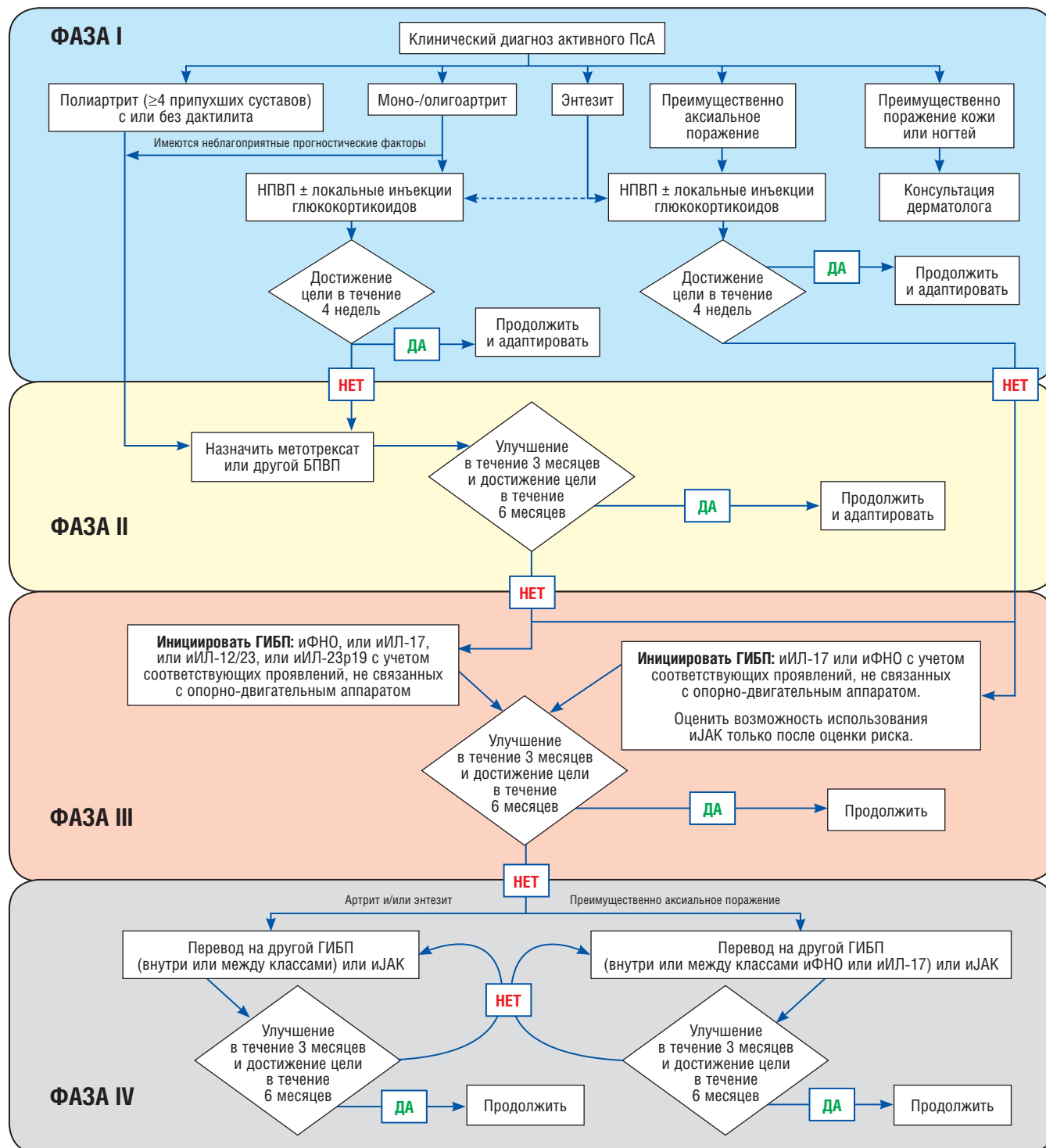


Рис. 1. Алгоритм рекомендаций по лечению псориатического артрита (ПсА) EULAR 2023: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иФНО – ингибиторы фактора некроза опухоли; иИЛ – ингибиторы интерлейкина; иЯК – ингибитор янус-киназы (Janus kinase)

1. Лечение должно быть направлено на достижение цели – ремиссии или, как вариант, низкой активности заболевания с регулярным контролем активности заболевания и соответствующей коррекцией терапии.
2. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут быть использованы для уменьшения симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата; местные инъекции глюкокортикоидов могут рассматриваться в качестве дополнительной терапии.
3. У пациентов с полиартритом или с моноартритом/олигоартритом в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза (эрозии суставов, повышение острофазовых показателей, дактилит или Пс ногтей) БПВП следует начинать как можно скорее, причем у больных с клинически значимым поражением кожи предпочтительно назначение МТ.
4. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом хотя бы на один БПВП следует начинать терапию ГИБП.
5. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом по крайней мере на один ГИБП или при непереносимости ГИБП может быть рассмотрен вопрос о назначении иЯК с учетом безопасности такого лечения.

6. У пациентов с легким течением заболевания (олигоартрит или энтезимальное поражение без факторов неблагоприятного прогноза) и неадекватным ответом по крайней мере на один БПВП, которым невозможно назначить ни ГИБП, ни иЯК, может быть рассмотрен вопрос о применении ингибитора ФДЭ4.
7. У пациентов с энтезитом, однозначно связанным с ПсА, и недостаточным ответом на НПВП или локальное введение глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ГИБП.
8. У пациентов с клинически значимым аксиальным поражением с недостаточным ответом на НПВП следует рассмотреть вопрос о назначении ингибитора ИЛ (иИЛ) 17А, ингибитора ФНО (иФНО) и ИЛ-17А/Ф или иЯК.
9. При выборе терапии среди лекарственных препаратов с различными механизмами действия следует учитывать внескелетные проявления, связанные с ПсА; при клинически значимом поражении кожи предпочтение следует отдавать иИЛ-17А/Ф, иИЛ-23 или иИЛ-12/23; при увеите – моноклональным антителам к ФНО; при ВЗК – моноклональным антителам к ФНО, или иИЛ-23, или иИЛ-12/23, или иЯК.
10. У пациентов с неадекватным ответом или непереносимостью ГИБП или иЯК следует рассматривать переход на другой ГИБП или иЯК, включая одно переключение внутри класса.
11. У пациентов в состоянии стойкой ремиссии может быть рассмотрен вопрос о снижении дозы препарата.

В обновленные рекомендации включены два ингибитора ИЛ-23p19 – гуселькумаб и рисанкизумаб, а также новый иЯК упадацитиниб и недавно одобренный Европейским медицинским агентством (ЕМА) иИЛ-17А/Ф бимекизумаб.

Рекомендации для пациентов с моно- или олигоартритом и факторами неблагоприятного прогноза сходны с таковыми для полиартрита: синтетические БПВП следует начинать незамедлительно, предпочтительно с МТ, если присутствует значительное поражение кожи.

Поскольку рекомендации EULAR соответствуют принципу «лечения до достижения цели» (T2T, Treat-to-Target), который подразумевает снижение активности заболевания как минимум на 50% в течение 3 месяцев и достижение цели лечения в течение 6 месяцев, терапию БПВП не следует продолжать, если эти цели не достигнуты. При неэффективности БПВП можно использовать ГИБП. Эта рекомендация актуальна для пациентов с периферическим артритом и, следовательно, предназначена для пациентов как с моно-/олигоартритом, так и с полиартритом. Однако там, где периферическое поражение ограничено и нет факторов неблагоприятного прогноза, вполне разумно применить второй БПВП до инициации ГИБП/тсБПВП, если это решение принято совместно врачом, назначающим препарат, и пациентом.

При неэффективности хотя бы одного БПВП рекомендуется начать лечение одним из доступных ГИБП [22]. Ингибиторы ЯК эффективны при ПсА, но имеющиеся данные по балансу эффективности, безопасности, стоимости и опыта долгосрочного применения ГИБП явно свидетельствуют в их пользу по сравнению с иЯК. Что касается ГИБП, то порядок предпочтений не указан, поскольку ни один ГИБП не продемонстрировал превосходства в отношении поражения суставов над другими ГИБП [23–25]. В рекомендации включен препарат абатацепт, который по механизму действия относят к блокаторам ко-стимуляции лимфоцитов. Несмотря на то, что, по данным рандомизированного клинического исследования (РКИ), эффективность абатацепта статистически значимо превосходит таковую у плацебо, его применение в контексте данных рекомендаций ограничено [26].

В отличие от скелетно-мышечных проявлений, внескелетные проявления, связанные с ПсА, допускают различный порядок назначения ГИБП [22]. В двух исследованиях ГИБП при ПсА, посвященных сравнению иИЛ-17А с адалимумабом, была продемонстрирована схожая эффективность иИЛ-17А и иФНО в отношении влияния на артрит, в то время как влияние на кожный Пс оказалось лучше при лечении иИЛ-17А [23, 24]. Кроме того, существуют доказательства более высокой эффективности ГИБП по сравнению с МТ при Пс [27].

В РКИ все ГИБП и иЯК тормозят рентгенологическое прогрессирование изменений суставов; для апремиласта такие данные отсутствуют.

По данным систематического обзора литературы, безопасность различных категорий ГИБП представляется приемлемой [22]. Все ГИБП повышают риск развития инфекций [22]. Этот риск на фоне лечения иФНО хорошо известен. Кандидоз (обычно слизисто-кожный) чаще возникает при лечении иИЛ-17А и иИЛ-17А/Ф, особенно последнего [28, 29]. Хотя иИЛ-23-p19 является более новым препаратом, его безопасность представляется удовлетворительной, как и устекинумаба, который также влияет на ИЛ-23 (цепь p40); профиль его неблагоприятных реакций хорошо известен и считается удовлетворительным [22].

В соответствии с недавно обновленными рекомендациями ASAS/EULAR для аксСпА [20] считается, что БПВП неэффективны в случае наличия аксиального поражения при ПсА. Рекомендуются ГИБП, влияющие на ФНО, ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф, а также тсБПВП (иЯК). При назначении иЯК следует учитывать вопросы безопасности.

Аксиальный ПсА (аксПсА) остается сложным клиническим вариантом ПсА с точки зрения дефиниции и явных различий с аксСпА. При преимущественном поражении позвоночника среди ГИБП предпочтительно назначение иИЛ-17А. Это связано с результатами РКИ MAXIMISE (Managing AXIal Manifestations in psorlatic arthritis with SEcukinumab), где продемонстрирована эффективность иИЛ-17А секукинумаба по сравнению с плацебо у больных ПсА в сочетании с аксиальными проявлениями [30]. Данные об эффективности иФНО, других иИЛ17А и иЯК при аксПсА либо экстраполированы, либо получены при субанализе соответствующих РКИ для аксСпА и ПсА. В отношении применения иИЛ23 и иИЛ12/23 при аксПсА данные противоречивы. Представлены обнадеживающие результаты субанализов РКИ для устекинумаба и гуселькумаба у больных ПсА с поражением позвоночника (2-летнее применение). Продолжается РКИ прямого изучения эффективности гуселькумаба при аксПсА. Однако учитывая отрицательные результаты исследования препаратов этой группы при аксСпА, применение иИЛ-23 в данном случае не рекомендуется [20, 31–33].

Как правило, при принятии решения о назначении нового препарата необходимо учитывать безопасность и сопутствующие заболевания. Более полные данные относительно аспектов безопасности ГИБП указаны в информации о каждом препарате. Остается нерешенным вопрос о выборе первого ГИБП при ПсА из-за отсутствия соответствующих исследований, небольшого числа РКИ прямых сравнений при ПсА, а также отсутствия индивидуальных предикторов

ответа на лечение [34]. Эксперты отмечают, что ключевое значение имеет оценка активности и варианта клинического фенотипа ПсА, внескелетных проявлений, особенно ВЗК, увеита, псориаза гладкой кожи и ногтей (рис. 1). Также следует учитывать сопутствующие заболевания [35, 36]. Необходимы дальнейшие исследования предикторов ответа на терапию, включая влияние пола [37, 38].

ГИБП первой линии часто назначаются в сочетании с БПВП, например с МТ [39, 40]. Однако существуют противоречивые данные относительно большей эффективности применения ГИБП в сочетании с МТ у пациентов с преимущественным поражением периферических суставов и отсутствуют доказательства пользы МТ у пациентов с аксиальным воспалением [20, 41, 42]. Данных в поддержку комбинированной терапии недостаточно. Рекомендуется комбинировать первый ГИБП с ранее назначенным БПВП во всех случаях, когда такое лечение уже переносится пациентом и, в частности, когда первым ГИБП является иФНО.

EULAR предлагает использовать иЯК при неэффективности ГИБП или в тех случаях, когда имеются противопоказания к их назначению; предпочтительным представляется пероральное применение препарата или существует риск несоблюдения режима выполнения инъекций. После 2019 г. появились новые данные об эффективности при ПсА иЯК, таких как упадацитиниб [43]. Однако следует учитывать, что использование иЯК ограничивается с учетом повышенного риска сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний, наблюдавшихся при использовании тофацитиниба у пожилых больных РА с сердечно-сосудистыми факторами риска [44–46]. Применение иЯК, как и назначение ГИБП, связано с увеличением частоты инфекций, более высокой для опоясывающего герпеса [22]. Недавно были опубликованы данные о безопасности иЯК тофацитиниба и упадацитиниба при ПсА, которые оказались обнадеживающими; однако период наблюдения был непродолжительным, и необходимы дальнейшие наблюдения [47, 48]. Меры предосторожности, рекомендованные для больных РА, также должны быть приняты в отношении пациентов с ПсА, особенно потому что различные сопутствующие заболевания, ограничивающие применение иЯК, при ПсА могут быть более распространены, чем при РА (например, ожирение и сердечно-сосудистые факторы риска). Ограничения по применению иЯК включают возраст старше 65 лет, статус курения и другие сердечно-сосудистые/венозные/онкологические факторы риска [45, 46].

Недавно проведенное исследование FOREMOST подтвердило эффективность ингибитора ФДЭ4 апремиласта по сравнению с плацебо при олигоартикулярном ПсА [49]. Тем не менее, апремиласт отличается от ГИБП или тсБПВП не только относительно низкой эффективностью, но и отсутствием данных о влиянии на развитие деструктивных процессов в суставах. Применение апремиласта в комбинации с иФНО не указано в инструкции к препарату — это более дорогостоящая комбинированная терапия, которая не имеет подтверждающих данных РКИ и поэтому не может быть рекомендована.

Для пациентов с преимущественным поражением позвоночника и энтезисов предложен собственный алгоритм лечения. Отмечено, что стандартные синтетические БПВП у таких больных неэффективны; при необходимости усиления терапии предпочтительно применение иФНО, иИЛ-17 или иЯК.

Экспертами отмечено, что диагностика энтезита, однозначно связанного с ПсА (см. рекомендацию 7), может потребовать дополнительного визуализационного обследования, чтобы избежать «перелечивания» пациентов с болью в зонах энтезисов, не связанной с ПсА (например, при наличии фибромиалгии или повторяющейся механической травматизации) [50, 51]. Новые данные показывают, что МТ может быть эффективен при энтезите, обеспечивая улучшение примерно у 30% пациентов [22, 52, 53]. Однако эти данные по МТ недостаточно убедительны, чтобы рекомендовать его в качестве основного препарата для данной категории больных. В случае явного преобладания энтезисов предлагается начать терапию ГИБП (без предпочтения какому-либо конкретному механизму действия), поскольку все одобренные в настоящее время ГИБП при энтезите продемонстрировали аналогичные показатели эффективности, хотя сравнительные испытания (head-to-head) отсутствуют [22]. Следует отметить, что тсБПВП являются альтернативным вариантом лечения энтезита, при их использовании следует всегда учитывать соотношение пользы и риска, в частности, для иЯК [45, 46].

Другим важным обновлением рекомендаций EULAR 2023 является диагностика связанных с ПсА внескелетных проявлений, которые могут повлиять на выбор терапии. Важнейшим из них при ПсА является кожный Пс. Хотя большинство больных ПсА страдают кожным Пс или имеют Пс в анамнезе, данные ревматологических регистров указывают на то, что у многих пациентов с ПсА выявляется минимальное или умеренное поражение кожи [54]. Однако существует так называемый псориаз «проблемной» локализации, который даже при ограниченном по площади поражении может рассматриваться как важный для пациента, то есть негативно влияющий на качество его жизни (как в случае с поражением лица или гениталий) [5]. Отдельно следует упомянуть псориаз ногтей, который в рекомендациях GRAPPA выделен в отдельный клинический фенотип ПсА, а экспертами EULAR признан фактором неблагоприятного прогноза. С нашей точки зрения, такой подход является обоснованным, так как в ряде исследований показано, что, с одной стороны, поражение ногтей при ПсА рассматривается как вариант энтезита, с другой — ассоциируется с более частым развитием эрозий суставов и более тяжелым течением спондилита. Для таких больных рекомендуется назначение в первую очередь иИЛ-17А, иИЛ-17А/Ф или иИЛ-23. Имеются убедительные данные, включая исследования, посвященные терапии кожного Пс, демонстрирующие, что препараты, воздействующие на ИЛ-23 и ИЛ-17, превосходят иФНО и иЯК при лечении Пс [27, 55–58].

Увеит при ПсА встречается не так часто, как при акс-СПА; его распространенность составляет около 5% [2]. В настоящее время препаратами с прямым доказательством эффективности при увеите являются моноклональные иФНО (например, адалимумаб и инфликсимаб).

При наличии ВЗК, которыми страдают 2–4% больных ПсА [2] EULAR рекомендует использовать иФНО, иИЛ-12/23, иИЛ-23 или иЯК. К препаратам, разрешенным для лечения ВЗК, относятся моноклональные антитела к ФНО (например, адалимумаб и инфликсимаб), иИЛ-12/23 (устекинумаб), иИЛ-23 (рисанкизумаб) и два иЯК [59–63]. ИИЛ-17 (как А, так и А/Ф) не рекомендуются при активном ВЗК, учитывая повышенный риск обострений [64–66].

При неэффективности проводимого лечения рекомендуется переключаться между ГИБП или между ГИБП и иJAK. В рекомендации включен абатацепт в качестве варианта терапии [26], но отмечено, что он продемонстрировал незначительную эффективность, и, следовательно, этот препарат следует использовать только при неэффективности одного или нескольких других таргетных препаратов.

Помимо рекомендаций по лечению, в публикации рассматриваются такие проблемы, как смена лекарств

и постепенное снижение их дозировки для пациентов, находящихся в устойчивой ремиссии. Появилось больше данных о снижении дозы препарата при наличии ремиссии заболевания [67–69]. Рекомендации подразумевают «уменьшение дозы», а не прекращение приема препарата, поскольку последнее обычно приводит к обострению.

Эксперты, разрабатывавшие рекомендации, выделили ряд актуальных проблем, которые требуют углубленного изучения, и предложили обширную программу исследований (табл. 2).

Таблица 2. Перспективные направления исследований при псориатическом артрите

Тематика	Вопрос/проблема/задачи
Ответственность/обязанности	Роль ревматолога по сравнению с другими специалистами в лечении ПсА
Патогенез	- Механизм поражения различных тканей при ПсА - Патогенез аксиального ПсА - Связь микробиома с началом и прогрессированием заболевания - Гистологические изменения синовиальной оболочки, которые могут быть использованы в качестве предикторов ответа - Определение новых терапевтических мишеней - Понимание биопатологии рефрактерного/невосприимчивого к лечению ПсА - Генетика ПсА
Очень ранний ПсА	- Биомаркеры преคลินิกического ПсА - Определение стратегий скрининга для выявления ПсА среди пациентов с Пс: необходим ли скрининг, и если да, то в каких группах населения, как и когда? - Критерии ранней диагностики ПсА и роль визуализации - Предотвращение прогрессирования Пс до ПсА: предварительная терапия ПсА/перехват (эффективность БПВП в предотвращении прогрессирования от Пс к ПсА) - Изучение возможностей в рамках программы «Окно возможностей»
Назначение лекарств/прогнозирование ответа на терапию и биомаркеры	- Изучение влияния пола на выбор лечения, его эффективность и продолжительность - Включение ультразвукового исследования в процесс принятия решений - Биомаркеры для прогнозирования заболевания и ответа на терапию - Прогнозирование ответа на терапию на основании генетики (наследственности) и полигенетических методов (полигенетики)
Выбор первого болезнь-модифицирующего препарата	- Биоаналоги в сравнении с МТ в качестве стратегии выбора в клинических испытаниях - Сравнение прямых и косвенных затрат, эффективности и побочных эффектов среди работающих больных на ранней стадии ПсА, с тяжелым течением, не получавших прежде ГИБП; есть ли какие-либо преимущества у использования МТ по сравнению с биоаналогами у больных такой группы?
Исходы ПсА	- Разработка/валидация суммарных индексов активности ПсА - Консенсус по основным итогам исследований ПсА - Приемлемые результаты лечения для кожи и суставов - Эффективность апремиласта в отношении структурных изменений - Безлекарственная ремиссия как исход при ПсА
Лечение	- Эффективность традиционных синтетических БПВП в лечении дактилита - Оценка комбинаций традиционных синтетических БПВП с ГИБП в сравнении с монотерапией ГИБП - Комбинации ГИБП
Контекстные факторы при ПсА	- Пол и гендерная принадлежность - Возраст
Безопасность	- Различия безопасности при ПсА иJAK и других лекарственных препаратов - Безопасность подавления тирозинкиназы при ПсА - Долгосрочные исследования безопасности при ПсА
Аксиальный ПсА	- Патогенез аксиального ПсА и аксСпА - Критерии для дифференциации и выявления перекреста аксСпА и ПсА - иJAK при аксиальном ПсА - Оценка поражения позвоночника: определение сходств и различий с аксСпА
Коморбидные заболевания	- Влияние сопутствующих заболеваний на выбор лекарственного средства - Влияние метаболических нарушений на активность заболевания - Влияние различных БПВП на сердечно-сосудистый риск - Влияние немедикаментозных вмешательств на мультиморбидность - Энтезиальный ПсА: перекрест с распространенным болевым синдромом и роль визуализации в диагностике - Лечение боли, которая не поддается обычной терапии - Повышенная утомляемость при ПсА - Решение проблемы трудно поддающихся лечению пациентов (difficult-to-manage ПсА)
Смена терапии/переключение	- Повторное переключение в пределах одного класса БПВП. - Переключение и переход с одного препарата на другой

Примечание: ПсА – псориатический артрит; Пс – псориаз; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; МТ – метатрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иJAK – ингибиторы янус-киназ (Janus kinase); аксСпА – аксиальный спондилоартрит

В заключение: ПсА характеризуется многообразными клиническими проявлениями и ассоциируется с сопутствующими заболеваниями, которые следует учитывать при выборе терапии. Больные ПсА вынуждены бороться с этим заболеванием на протяжении жизни. Обновленные рекомендации 2023 г. должны быть полезны не только клиницистам, но и пациентам при обсуждении вариантов лечения и принятии решений. Международная группа экспертов EULAR обновила и программу исследований, которые могут способствовать более глубокому изучению вопросов патогенеза ПсА, аксиального поражения при этом заболевании, эффективности и безопасности различных методов лечения, влияние коморбидных заболеваний и пола на течение ПсА и других.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики

и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных», утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный номер темы в ЕГИСУ 1021051503111-9).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:2095–2096. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM, Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2199–2206. doi: 10.1093/rheumatology/keaa062
- Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Глухова СИ, и др. Бремя прогрессирования псориатического артрита. Данные общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):622–627. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EY, Gubar EE, Vorobyeva LD, Glukhova SI, et al. A new integral enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):622–627 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201506
- Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706–719. doi: 10.1136/ard-2024-225531
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700–712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
- Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465–479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0
- Coates L, Gossec L. The updated GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis: Similarities and differences. *Joint Bone Spine*. 2023;90(1):105469. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105469
- Zabotti A, De Marco G, Gossec L, Baraliakos X, Aletaha D, Iagnocco A, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1162–1170. doi: 10.1136/ard-2023-224148
- Alharbi S, Ye JY, Lee KA, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Remission in psoriatic arthritis: Definition and predictors. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1494–1499. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.01.012
- Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):461–474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
- Lubrano E, Sciffignano S, de Vlam K, Ronga M, Perrotta FM, Lories R. Triple jump for the optimal management of psoriatic arthritis: Diet, sleep and exercise – A review. *RMD Open*. 2023;9(3):e003339. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003339
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5–32. doi: 10.1002/art.40726
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, 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*. 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, 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):2489–2498. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- Mease PJ, Coates LC. Considerations for the definition of remission criteria in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):786–796. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.021
- Hagège B, Tan E, Gayraud M, Fautrel B, Gossec L, Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: A systematic literature review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1818–1825. doi: 10.1093/rheumatology/keaa030
- Landewé RBM, van der Heijde D. Use of multidimensional composite scores in rheumatology: Parsimony versus subtlety. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:280–285. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216999
- Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):673–680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
- Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4232–4244. doi: 10.1093/rheumatology/keac129
- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
- Vieira-Sousa E, Alves P, Rodrigues AM, Teixeira F, Tavares-Costa J, Bernardo A, et al. GO-DACT: A phase 3b randomised, double-blind, placebo-controlled trial of Golimumab plus methotrexate (MTX) versus placebo plus MTX in improving DACTylitis in MTX-naïve patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):490–498. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216500

22. Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, Bertheussen H, Baraliakos X, Aletaha D, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: A systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):760-774. doi: 10.1136/ard-2024-225534
23. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
24. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al.; EXCEED Study Group. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): A double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395(10235):1496-1505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X
25. Gossec L, Siebert S, Bergmans P, de Vlam K, Gremese E, Joven-Ibáñez B, et al. Persistence and effectiveness of the IL-12/23 pathway inhibitor ustekinumab or tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: 1-year results from the real-world PsABio Study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):823-830. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221640
26. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210724
27. Sbidian E, Chaimani A, Guelimi R, Garcia-Doval I, Hua C, Hughes C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6
28. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewé R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naïve to biologic treatment: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet*. 2023;401(10370):25-37. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9
29. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet*. 2023;401(10370):38-48. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0
30. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: Results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):582-590. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218808
31. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, Kafka S, Karayekar CS, You Y, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: Pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open*. 2020;6(1):e001149. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001149
32. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
33. Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, Poddubnyy D, Baraliakos X, Chakravarty SD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: A post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e715-e723. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00105-3
34. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, Kubo S, Iwata S, Miyazaki Y, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(2):336-344. doi: 10.1093/rheumatology/key069
35. Leung YY, Eder L, Orbai AM, Coates LC, de Wit M, Smolen JS, et al. Association between obesity and likelihood of remission or low disease activity status in psoriatic arthritis applying index-based and patient-based definitions of remission: A cross-sectional study. *RMD Open*. 2023;9(3):e003157. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003157
36. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
37. Tarannum S, Leung YY, Johnson SR, Widdifield J, Strand V, Rochon P, et al. Sex- and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(9):513-526. doi: 10.1038/s41584-022-00810-7
38. Orbai AM, Perin J, Gorlier C, Coates LC, Kiltz U, Leung YY, et al. Determinants of patient-reported psoriatic arthritis impact of disease: An analysis of the association with sex in 458 patients from fourteen countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(12):1772-1779. doi: 10.1002/acr.24090
39. Lindström U, di Giuseppe D, Exarchou S, Alenius GM, Olofsson T, Klingberg E, et al. Methotrexate treatment in early psoriatic arthritis in comparison to rheumatoid arthritis: An observational nationwide study. *RMD Open*. 2023;9(2):e002883. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002883
40. Lindström U, Di Giuseppe D, Delcoigne B, Glinthorg B, Möller B, Ciurea A, et al. Effectiveness and treatment retention of TNF inhibitors when used as monotherapy versus comedication with csDMARDs in 15 332 patients with psoriatic arthritis. Data from the EuroSpA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1410-1418. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220097
41. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: A systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):915-926. doi: 10.1093/rheumatology/keu415
42. Koehm M, Rossmanith T, Foldenauer AC, Herrmann E, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, et al.; MUST Investigator Group. Methotrexate plus ustekinumab versus ustekinumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis (MUST): A randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(1):e14-e23. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00329-0
43. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa2022516
44. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927
45. European Medicine Agency. Janus kinase inhibitors (JAKi) – referral. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> [Accessed: 7th November 2023].
46. US Food and Drug Administration. Janus Kinase (JAK) inhibitors: Drug safety communication – FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death. URL: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/janus-kinase-jak-inhibitors-drug-safety-communication-fda-requires-warnings-about-increased-risk> [Accessed: 7th November 2023].
47. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002735. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735
48. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic

- events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1400-1413. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216761
49. Mease P, Gladman D, Coates L, Aelion J, Vasandani J, Kavanaugh A, et al. 16-week results from FOREMOST, a placebo-controlled study involving oligoarticular psoriatic arthritis treated with apremilast. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9):1691.
 50. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(12):731-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188
 51. Marchesoni A, De Marco G, Merashli M, McKenna F, Tinazzi I, Marzo-Ortega H, et al. The problem in differentiation between psoriatic-related polyarthritides and fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):32-40. doi: 10.1093/rheumatology/kex079
 52. Mulder MLM, Vriezeekolk JE, van Hal TW, Nieboer LM, den Broeder N, de Jong EMGJ, et al. Comparing methotrexate monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in psoriatic arthritis (COMPLETE-PsA): A double-blind, placebo-controlled, randomised, trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(4):e252-e261. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00028-5
 53. Coates LC, Tillett W, D'Agostino MA, Rahman P, Behrens F, McDearmon-Blondell EL, et al. Comparison between adalimumab introduction and methotrexate dose escalation in patients with inadequately controlled psoriatic arthritis (CONTROL): A randomised, open-label, two-part, phase 4 study. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(4):e262-e273. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00008-X
 54. Ogdie A, Shin DB, Love TJ, Gelfand JM. Body surface area affected by psoriasis and the risk for psoriatic arthritis: A prospective population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):1877-1884. doi: 10.1093/rheumatology/keab622
 55. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al.; OPT Compare Investigators. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552-561. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
 56. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1551-1560. doi: 10.1056/NEJMoa1607017
 57. Gottlieb AB, Merola JF, Reich K, Behrens F, Nash P, Griffiths CEM, et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021;185(6):1124-1134. doi: 10.1111/bjd.20413
 58. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, et al.; IXORA-R Study Group. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1047-1058. doi: 10.1111/bjd.19509
 59. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al.; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960. doi: 10.1056/NEJMoa1602773
 60. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736. doi: 10.1056/NEJMoa1606910
 61. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al.; UNIFI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750
 62. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: Results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00581-5
 63. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-1980. doi: 10.1056/NEJMoa2212728
 64. Letarouilly JG, Pham T, Pierache A, Acquacalda E, Banneville B, Barbarot S, et al. New-onset inflammatory bowel diseases among IL-17 inhibitor-treated patients: Results from the case-control MISSIL study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2848-2855. doi: 10.1093/rheumatology/keab819
 65. Emond B, Ellis LA, Chakravarty SD, Ladouceur M, Lefebvre P. Real-world incidence of inflammatory bowel disease among patients with other chronic inflammatory diseases treated with interleukin-17a or phosphodiesterase 4 inhibitors. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(10):1751-1759. doi: 10.1080/03007795.2019.1620713
 66. Yamada A, Wang J, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: Risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):373-385. doi: 10.1111/apt.15397
 67. Ye W, Tucker LJ, Coates LC. Tapering and discontinuation of biologics in patients with psoriatic arthritis with low disease activity. *Drugs*. 2018;78(16):1705-1715. doi: 10.1007/s40265-018-0994-3
 68. Coates LC, Pillai SG, Tahir H, Valter I, Chandran V, Kameda H, et al.; SPIRIT-P3 Study Group. Withdrawing ixekizumab in patients with psoriatic arthritis who achieved minimal disease activity: Results from a randomized, double-blind withdrawal study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(9):1663-1672. doi: 10.1002/art.41716
 69. Ruwaard J, L'Ami MJ, Kneepkens EL, Krieckaert C, Nurmohamed MT, Hooijberg F, et al. Interval prolongation of etanercept in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: A randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(2):129-136. doi: 10.1080/03009742.2022.2028364

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Эрдес Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Логинова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>