

Терапия адалимумабом псориатического артрита

В.В.Бадюкин

Российская медицинская академия последипломного образования

Псориатический артрит (ПА) является хроническим прогрессирующим иммуновоспалительным заболеванием, ассоциированным с псориазом. Это заболевание характеризуется развитием эрозивного артрита, сакроилиита, анкилозирующего спондилоартрита, различных видов костной резорбции, множественных энтезитов, а также поливисцеритов, которые порой определяют прогноз заболевания в целом и его исходы. ПА является уникальной нозологической формой и может проявляться как тяжелая деструктивная артропатия.

ПА входит в группу серонегативных артропатий/спондилоартропатий (ССА). Для этой группы заболеваний характерна локализация воспалительного процесса не только в синовиальной оболочке, но также в энтезах и прилежащей кости, при этом синовит является вторичным по отношению к воспалительному процессу в костях и сухожильно-связочных образованиях [1, 2]. Это создает своеобразие клинической картины ПА, которое проявляется формированием дактилитов, различных вариантов костной резорбции и костным ремоделированием, заинтересованностью ахиллова сухожилия, плантарной фасции и других энтезов, поражением позвоночника с характерной рентгеноморфологической картиной синдесмофитов и т. д. С другой стороны, такая локализация воспалительного процесса находит свое отображение в особенностях ответа больных на проводимую терапию, прежде всего базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Распространенность ПА в популяции колеблется в широких пределах — от 0,056% до 1%, а заболеваемость — от 3 до 23 случаев на 100 000 населения [3, 4]. По степени нарушения качества жизни, стойкой утрате трудоспособности, тяжести течения и исходам это заболевание не уступает ревматоидному артриту (РА). У больных осложненным псориазом отмечается повышение смертности (у мужчин на 59% и у женщин на 65%) по сравнению с популяционной [5]. В то же время сам дерматоз приводит к психоэмоциональным нарушениям, снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни. Больные кожным псориазом имеют большое количество проблем, влияющих на их личную и общественную жизнь, а также на образование и карьеру.

Для более глубокого понимания проблемы ПА следует отметить, что псориаз и ПА являются самостоятельными заболеваниями со своей генетикой, особенностями течения и клинической картины. Однако между этими заболеваниями имеется тесная взаимосвязь и взаимообусловленность. В патогенезе псориаза и ПА и их клинической презентации принимают участие различные факторы, как врожденные, так и приобретенные [6, 10]. Хорошо известно значение антигенов большого комплекса гистосовместимости, MICA и CARD, предрасполагающих к развитию этой патологии. Помимо генетических факторов, в патогенезе этих заболеваний принимают участие внешнесредовые (инфекция, травма, нервный стресс) и сосудистые (ангиопоэтины, трансформирующий фактор роста-, металлопротеиназы) факторы. Однако патогенетической основой ПА и псориаза является активация клеточного и, в меньшей степени, гуморального иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью.

Иммунные нарушения при ПА находят свое отображение в инфильтрации иммунокомпетентными клетками синовиальной оболочки и энтезисов, ведущем значении CD8+Т-лимфоцитов, стимуляции пролиферации кератиноцитов Т-клетками эпидермиса и синовиальной оболочки, обнаружении фиксированных иммуноглобулинов и компонента в покровном и подпокровном слоях синовиальной оболочки, эффективности селективных иммуноактивных препаратов и биологических агентов. В псориатических папулах и бляшках наблюдаются иммуновоспалительные реакции, сходные с теми, которые происходят в тканях сустава.

В цепи иммунобиологических нарушений важное значение придается дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [6, 7]. При осложненном псориазе наблюдается преобладание провоспалительных цитокинов в биологических средах и тканях организма, а именно, в очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости и крови. Они являются основными медиаторами воспалительной реакции и служат объективными маркерами активности и тяжести ПА [8]. Показано, что экспрессия провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, а именно фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона- γ и, особенно, ИЛ-10 при ПА выше, чем при РА [6]. Повышенное их содержание способствует активации и пролиферации фибробластов кожи и суставов, а это, в свою очередь, приводит к высвобождению еще больших количеств ИЛ-1, ИЛ-6 и тромбоцитарных факторов роста [4]. Провоспалительные цитокины являются потенци-

альными мишенями для антицитокиновой терапии, а их ингибция способствует контролю основных параметров «псориатической болезни».

В каскаде провоспалительных цитокинов ключевое значение принадлежит ФНО- α , который обладает иммунорегуляторной активностью [9, 10]. Этот цитокин синтезируется моноцитами, макрофагами и Т-клетками и обладает широким спектром биологических эффектов. Он повышает экспрессию клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, включая ICAM-1 и Е-селектин, участвующие в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активизирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, в частности коллагеназы и стромелизина. Он путем активации факторов транскрипции (прежде всего, ядерного фактора κB) регулирует активность нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон- γ и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8 или RANTES), а также других медиаторов воспаления. Воздействуя на гепатоциты, он активно влияет на острофазовый ответ, повышая содержание С-реактивного и других белков острой фазы воспаления. ФНО- α индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. Он принимает активное участие в костном ремоделировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез, и, по-видимому, является ответственным за развитие внутрисуставного остеолита у больных ПА. Этот цитокин участвует в деградации хряща посредством продукции матричных металлопротеаз. Кроме того, он принимает непосредственное участие в развитии кожного псориаза, вызывая активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения.

Признание важной роли ФНО- α в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител, направленных на ингибцию этого цитокина. Их характеризует высокая специфичность, что обеспечивает селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний, при этом они в минимальной степени затрагивают физиологические механизмы функционирования иммунной системы [9]. Эти свойства позволяют существенно снизить риск нежелательных реакций при применении этих моноклональных антител.

При ПА и псориазе применяются все основные ингибиторы ФНО- α , включая инфликсимаб и этанерцепт. В последнее время в России зарегистрирован к применению при ПА адалимумаб (Хумира, Abbott), который представляет собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к ФНО- α . Кроме ПА, он применяется при РА, анкилозирующем спондилите, воспалительных

заболеваниях кишечника (болезни Крона и неспецифическом язвенном колите), а также при кожном псориазе.

Высокая эффективность адалимумаба при ПА убедительно продемонстрирована в исследовании ADEPT (ADalimumab Effectiveness in Psoriatic ArthriTis), – самом крупном по оценке ингибиторов ФНО- α при этом заболевании [11]. Целью этого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было оценить терапевтическое влияние адалимумаба на выраженность симптоматики и темпы рентгенологического прогрессирования у больных тяжелым и средне-тяжелым ПА. В исследование было включено 313 взрослых больных с активным ПА, у которых ранее были неэффективны нестероидные противовоспалительные препараты. Под активным ПА понимали наличие 3 и более болезненных суставов, а также 3 и более припухших суставов. У трети больных имелся распространенный псориаз. Длительность исследования составила 24 нед. Первичными конечными точками являлись доля пациентов, достигших критерия улучшения ACR20 на 12-й нед. и изменение общего показателя модифицированной шкалы Шарпа на 24-й нед. В первые 24 нед. проводилось двойное слепое исследование и в последующие 24 нед. – открытое. Основную группу составили 151 больной, контрольную – 162. Больным вводился адалимумаб в дозе 40 мг каждые 2 нед (основная группа) или плацебо (контрольная группа). Спустя 12 нед больные контрольной группы переходили в открытую фазу исследования и также начинали получать адалимумаб. .

В результате проводимой терапии выявлено значительно более высокая частота достижения ACR20, ACR50 и ACR70 в группе, получавшей адалимумаб, по сравнению с группой, получавшей плацебо, как на 12-й, так и на 24-й нед. исследования. Противовоспалительный эффект адалимумаба наступал быстро: уже через 2 нед. критериям ACR20 соответствовало 27% больных, а через 4 нед. – 54%, в то же время как в контрольной группе этот показатель составил 6% и 9%, соответственно. На 24 нед. критериям значительного улучшения (ACR50 и ACR70) соответствовали 39% и 23% больных в группе адалимумаба и только 6% и 1% – в группе контроля, что свидетельствовало о ярком противовоспалительном эффекте исследуемого препарата. Достоверные положительные сдвиги наблюдались и в динамике псориаза, о чем судили по индексу PASI (индекс распространенности и тяжести псориаза). Уже на 12 нед. терапии показатель PASI75 и PASI90 наблюдался соответственно у 49% и 30% больных при лечении адалимумабом и только у 4% и 0% – плацебо.

Еще более впечатляющей оказалась динамика заболевания на 24 нед. Индекс PASI50 определен у 75% больных в основной группе и только у 12% – в контрольной, а PASI90, соответствующий ремис-

сии дерматоза, имел место у 42% больных группы адалимумаба и ни у кого из группы контроля. Менее яркой, но также значимой, оказалось влияние адалимумаба на суставной синдром. К концу исследования критериям ACR20, ACR50 и ACR70 отвечало 56%, 44% и 30% больных, соответственно. Достоверно улучшалось качество жизни больных, получавших адалимумаб, как на 12, так и на 24 нед., по сравнению с исходным уровнем и с плацебо, о чем свидетельствовала положительная динамика таких показателей, как индекс нетрудоспособности дерматологических больных (HAQ-DI), SF-36 и функциональная оценка терапии хронического заболевания по степени утомляемости (FASCIIT-F).

Анализ структурных изменений на фоне проводимой терапии проводился двумя независимыми рентгенологами с использованием модифицированного метода Шарпа. Рентгенологическое прогрессирование заболевания к 24-й нед. исследования было менее выраженным у значительного числа пациентов, получавших адалимумаб. Среднее изменение по шкале Шарпа у этих больных составляло -0,2 (для сравнения, в группе плацебо этот показатель был равен 1, 0). За этот же период у 91% больных основной группы не наблюдалось рентгенологического прогрессирования и у небольшой части — выявлялось уменьшение хрящевой или костной деструкции.

Позже эти же авторы сообщили результаты длительного 48-нед лечения адалимумабом больных ПА, которые ранее приняли участие в исследовании ADEPT [12]. Спустя 1 год от начала терапии положительная динамика основных показателей воспалительного процесса стала еще более впечатляющей. Критериям ACR20, ACR50 и ACR70 соответствовали 56%, 44% и 30% больных. Почти полное или полное разрешение псориатических эфлоресценций (PASI90 и PASI100) наблюдалось в 46% и 33% наблюдений, что свидетельствует о ремиссии дерматоза. Интересные данные получены и в отношении рентгенологического прогрессирования заболевания. Если на 24 нед. исследования это прогрессирование встречалось примерно в 3 раза чаще в контрольной группе, чем в основной, то к концу 48 нед. терапии адалимумабом замедление структурных изменений в суставах было еще более значимым. Счет Шарпа у 133 больных, которые закончили годичное лечение ингибитором ФНО- α , на 24 нед. составил -0, 1, а на 48 нед. — 0, 1, причем он увеличился в группе адалимумаба у 13, 5% больных и уменьшился у 20, 3%, в то время как в группе плацебо эти показатели составили 25, 5% и 9, 9%, соответственно. Способность препарата контролировать рентгенологическое прогрессирование не всегда ассоциировалось с клиническим эффектом терапии. С другой стороны, на результаты клинических и рентгенологических показателей не влияла комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом.

Е. Н. S. Choу и соавт., анализируя данные исследования ADEPT, отмечают, что динамика кожного псориаза является чувствительным индикатором эффективности терапии адалимумабом в целом [13]. Ответ на терапию с уменьшением индекса PASI на 50% ассоциировался с 22-кратным уменьшением риска рентгенологического прогрессирования и был более адекватным индикатором динамики структурных изменений, чем ACR20 или средние значения СРБ. Представленные данные подчеркивают тесную взаимосвязь двух основных синдромов ПА и их взаимообусловленность. Эти же авторы отметили, что концентрация СРБ является независимым фактором, ассоциированным с рентгенологическим прогрессированием у больных ПА. Терапию адалимумабом, независимо от других показателей воспалительного процесса осложненного псориаза (число болезненных и воспаленных суставов, выраженность сужения суставной щели, счет эрозий, ответ на терапию ACR и PASI), также предложено рассматривать в качестве независимого фактора слабого рентгенологического прогрессирования [14].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M02-570 больным назначали плацебо или адалимумаб в стандартной дозе [15]. Через 12 нед. больных из группы плацебо переводили на прием адалимумаба, который они получали в течение второй половины исследования. Больные основной группы, получавшие адалимумаб в первой части исследования, продолжали принимать препарат и далее, в общей сложности в течение 24 нед. В это исследование вошло 100 больных с активным ПА. Его особенностью явилось включение больных, рефрактерных к предшествующей терапии БПВП.

К концу 12 нед. ответ на терапию по критериям ACR был достигнут у значительно большего числа пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с пациентами группы плацебо. Так, у больных основной группы зафиксирован ответ по критериям ACR20/50/70 в 39%, 25% и 14%, а в группе плацебо — в 16%, 2% и 0%, соответственно. Адалимумаб способствовал также более выраженному снижению активности кожного процесса, что было показано на основании динамики ответа «единичного очага» (показатель ответа на лечение, основанный на оценке какой-либо одной псориатической бляшки). Такой эффект развивался быстро, а различия между двумя группами становились очевидными уже на 4-й нед.

После перевода больных группы сравнения на лечение адалимумабом улучшение по критериям ACR наблюдалось и у тех пациентов, которые в течение первых 12 нед. получали плацебо. К 24 нед. терапии у больных основной группы, которые с самого начала исследования принимали адалимумаб, ACR20 был зафиксирован в 64%, ACR50 — в 43% и ACR70 — в 23%, а в контрольной группе — в 57%, 37% и 14%, соответственно.

Недавно были доложены результаты 2-х летнего изучения эффективности и переносимости адалимумаба при ПА в 2-х рандомизированных контролируемых исследованиях (ADEPT и M02-570) [16]. В 1-ом исследовании ACR20/50/70 на 12, 24, 48 нед. и 104 нед. соответствовали 55%/32%/16%, 64%/43%/23%, 67%/49%/33% и 73%/53%/37% больных. Индекс PASI50/75/90 на 48 и 104 нед. зафиксирован в 84%/69%/55% и 83%/70%/53% наблюдений. Ответчиков по PsARC было 77% на 48 нед. и 81 — на 104 нед. К концу второго года терапии адалимумабом такая же направленность отмечена и в динамике качества жизни по показателям HAQ-DI и SF-36.

Интересные данные были получены в открытом мультицентровом STEREO исследовании, которое включало 442 больных с активным длительно текущим ПА, резистентным к одному или более БПВП или биологическим агентам — инфликсимабу или этанерцепту [17]. Длительность терапии адалимумабом составляла 12 нед. Оценивали число воспаленных суставов (ЧВС), глобальную оценку псориаза врачом (PGA) и индекс тяжести псориагического поражения ногтей (NAPSI) на 2, 6, 12 и 20 нед. Клиническую ремиссию ПА регистрировали при отсутствии воспаленных суставов и кожных высыпаний. На 12 нед. терапии у 39% больных не было выявлено воспаленных суставов и у 24% — не было высыпаний псориаза на коже. Псориагическая дистрофия ногтевых пластинок к 12 нед. разрешилась у 20% больных (NAPSI=0). Ремиссия заболевания на 6 нед. терапии зафиксирована у 4% больных, на 12 нед. — у 10% и на 20 нед. — у 20%. Таким образом, у больных с длительно текущим активным ПА, рефрактерным не только к БПВП, но и к биологическим агентам, краткосрочная терапия адалимумабом способствовала развитию стойкой ремиссии со стороны основных проявлений ПА.

В другом плацебо контролируемом, двойном-слепом, рандомизированном мультицентровом исследовании оценивалась терапевтическая активность стандартных доз адалимумаба у больных с недостаточным ответом на БПВП [18]. В первые 12 нед. все больные были разделены на 2 группы, при этом одни принимали адалимумаб, а другие — плацебо. После 12 нед. больные контрольной группы переходили в открытую фазу и также начинали принимать адалимумаб. На 12 нед. ACR20 наблюдался у 39, 5% больных в группе адалимумаба и у 16% — в группе плацебо ($p=0,012$), а критерий ответа на терапию больных ПА (PsARC) — у 51% и 24%, соответственно. В этом периоде отмечены статистически достоверные сдвиги в состоянии псориаза и функциональной способности больных. В открытой фазе исследовании на 24 нед. в группе адалимумаба ACR20 был достигнут у 65% больных, а у тех, кто принимал адалимумаб с 12 нед. — у 57%. Это исследование показало достоверное влияние адалимумаба на симптоматику основных проявлений

ПА, включая и случаи с недостаточным эффектом БПВП или его отсутствием.

Большой интерес представляют данные об эффективности адалимумаба в реальной клинической практике. В многоцентровом проспективном исследовании оценивали лечебный эффект этого препарата у 921 больных с активным прогрессирующим ПА [19]. Средняя продолжительность псориаза была 18 лет и артрита/спондилита — 10 лет. В изучаемой когорте преобладали больные с высокой и умеренной активностью воспалительного процесса, тяжелым дактилитом (67%), энтезитами (58%), умеренным или тяжелым поражением ногтей (63%). Распространенность псориаза у 55% больных была более 10%. Длительность терапии составила 2 г. 63% больных в период наблюдения получали адалимумаб в сочетании с традиционными БПВП, преимущественно метотрексатом. После 12 мес. терапии DAS28 снизился с 4, 6 до 2, 6, число воспаленных суставов — с 11 до 2, 7 и болезненных — с 15 до 6, 7, процент больных с энтезитами — с 58 до 31, а процент больных с псориагической дистрофией ногтевых пластинок — с 63 до 42. ACR 20/50/70 достигли 67%, 45%, 25% больных, соответственно. 15% больных не имели воспаленных суставов и высыпаний псориаза на коже, т. е. у них наблюдалась клиническая ремиссия заболевания. Следует отметить хорошую переносимость комбинированной терапии адалимумабом с БПВП, при этом не было выявлено каких-либо неизвестных ранее нежелательных явлений.

Как известно, не всегда назначение каких-либо ингибиторов ФНО- α оказывается эффективным и хорошо переносимым. В таких случаях прибегают к другим биологическим агентам. G. R. Burmester и соавт. провели оценку эффективности и безопасности адалимумаба у больных ПА, ранее леченных другими биологическими агентами [20]. Из 921 больных, включенных в исследование, 282 (31%) получали биологические препараты, в том числе этанерцепт (20, 6%) и инфликсимаб (11, 8%). У больных, которые ранее лечились биологическими агентами, и у больных, наивных по этим препаратам, отмечен одинаковый противовоспалительный потенциал адалимумаба. Этот препарат активно воздействовал на симптоматику артрита, энтезита, псориагические эфлоресценции и псориагическую онихопатию. После 12 мес. терапии DAS28 снизился в 1, 5 раза, число воспаленных суставов — в 7 раз, а число больных с энтезитами уменьшилось на 26%. Тяжелые нежелательные явления зафиксированы у 1% б-х в течение 12 мес. терапии, из них преобладающее большинство (0, 98%) составили инфекции.

Адалимумаб отличается от БПВП рядом особенностей. Во-первых, диапазон его биологического действия намного шире, а лечебный потенциал выше, чем у БПВП. Существенным отличием адалимумаба является быстро наступающий терапевтический эффект, сопоставимый с аналогичным

эффектом глюкокортикоидов. Но в отличие от последних, адалимумаб способен не только активно воздействовать на клинические проявления основных синдромов ПА, но и тормозить его рентгенологическое прогрессирование, причем независимо от выраженности клинического эффекта. Этот препарат можно использовать как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими БПВП, хотя нарастание терапевтического потенциала при использовании такой комбинированной терапии не доказано.

В литературе представлены единичные работы по анализу иммуноморфологических изменений в органах-мишенях при проведении анти-ФНО- α терапии. Изучение биоптатов кожи и синовиальной оболочки, полученных от больных с активным псориазом и ПА до введения и спустя 48 часов после инфузии инфликсимаба, показало достоверное уменьшение инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами как эпидермиса, так и синовиальной оболочки, а также его влияние на апоптоз иммунокомпетентных клеток [21]. При РА снижение инфильтрации Т-клетками и макрофагами также наблюдалось, но на более высокой дозе инфликсимаба (10 мг/кг) и только после 2-4 нед. после введения препарата. Представленные данные в известной степени можно экстраполировать и на адалимумаб. Этим можно объяснить, почему при лечении ингибиторами ФНО- α более значимый результат наблюдается у больных осложненным псориазом по сравнению с ревматоидным артритом. В особенностях ответа на антицитокиновую терапию больных ПА имеет значение и полиморфизм гена, кодирующего ФНО- α [10]. Так, при псориазе и ПА наблюдается достоверная ассоциация с промотером полиморфизма ФНО- α -238, а развитие ПА в раннем возрасте ассоциируется с ФНО- α -308A and ФНО- β -1B2 аллелями. Кроме того, для этих заболеваний характерно достоверное повышение частоты выявления гаплотипа ФНОabc1d3, который выявляется при ПА, но не при кожном псориазе.

Переносимость и безопасность адалимумаба при ПА сходны с установленными у больных РА. В исследовании ADEPT доля пациентов с нежелательными явлениями (НЯ) была близкой в группе адалимумаба и в группе плацебо [11, 12]. Наиболее часто наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, инъекционные реакции, назофарингит, повышение содержания некоторых печёночных ферментов, артериальная гипертензия, обострение ПА или только артралгии, диарея. Крайне редко отмечалось развитие пустулезного псориаза de novo. За 2-х летний период лечения адалимумабом НЯ на 100 пациенто/лет (п/л) были следующими: серьезные НЯ – 10, 6, инфекции – 2, 4, опухоли, кроме рака кожи – 0, 5, рак кожи – 0, 7, туберкулез – 1 случай [60]. НЯ редко приводили к отмене лечения адалимумабом (5 п/л).

G. R. Burmester и соавт. представили сводный анализ рандомизированных плацебо-контролиру-

ванных и открытых исследований по переносимости и безопасности адалимумаба в рутинной клинической практике [22]. В этой работе анализируется регистр нежелательных явлений у 395 больных с ПА, 393 – с анкилозирующим спондилитом и 12202 – с РА. При ПА тяжелые инфекции выявлялись реже, чем при РА (2, 5 п/л и 4, 6 п/л, соответственно). Одинаково редко при этих заболеваниях встречались туберкулез и оппортунистические инфекции (0, 5 п/л). Опухоли в 2 раза чаще встречались при РА, чем при ПА (2, 1 п/л и 1, 1 п/л). Меньше НЯ отмечено у больных анкилозирующим спондилитом. Из 393 больных с ПА ни у кого не наблюдалось демиелинизирующих заболеваний, застойной сердечной недостаточности или lupus-like синдрома. Отношение стандартизированной смертности на терапии биологическими агентами в целом оказалось ниже, чем при лечении отдельных ревматических заболеваний до введения биологических агентов.

Таблица 1

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АДАЛИМУМАБА ПРИ ПА

- Максимальная активность заболевания на протяжении 3 и более мес;
- Неэффективность или непереносимость одного и более БПВП;
- Дистальный, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты суставного синдрома;
- Неэффективность локальной терапии глюкокортикоидами активного артрита;
- Множественные упорные дактилиты;
- Быстро прогрессирующее течение;
- Острый передний увеит;
- Рефрактерный к терапии кожный синдром;
- Генерализованный экссудативный, пустулезный или эритродермический псориаз;
- Значительное нарушение функциональной способности суставов и позвоночника, обусловленное текущим воспалением.

Основным показанием к назначению адалимумаба при ПА является высокая активность воспалительного процесса, которую не удастся снизить нестероидными противовоспалительными препаратами в максимально допустимых дозах, а также системными глюкокортикоидами, или упорный артрит, резистентный к локальной терапии дипропаном (таблица 1). Он также показан при быстро прогрессирующем течении заболевания, неэффективности БПВП (метотрексата, лефлуномида или сульфасалазина), распространенном вульгарном псориазе с выраженным экссудативным компонентом, рефрактерном к активной локальной и системной терапии или атипичном (пустулезном, эритродермическом) псориазе. Адалимумаб следует применять и при системных проявлениях ПА, прежде всего, его злокачественной форме. Показания к проведению терапии таким препаратом в каждом конкретном случае могут быть расширены. Так, например, при наличии активного псориатическо-

го спондилита нецелесообразно предварительное применение БПВП, которые при этом варианте заболевания практически всегда неэффективны. Назначение адалимумаба у больных с множественными дактилитами («сосискообразными пальцами») оправдано тем обстоятельством, что этот стигмат является предиктором костной резорбции и, прежде всего, развития внутрисуставного остеолита. Следует иметь в виду, что терапия адалимумабом на ранней стадии ПА позволяет ставить вопрос не только об индукции глубокой клинико-рентгенологической ремиссии, но и выздоровлении больных осложненным псориазом.

Таким образом, адалимумаб при ПА обладает высокой терапевтической активностью как при краткосрочном, так и при длительном применении. Он позволяет контролировать течение основных синдромов, активно подавляя воспалительный процесс в суставах, позвоночнике, воспаленных энтезах, коже и ногтевых пластинках. Этот препарат существенно уменьшает число активно воспа-

ленных суставов, способствует обратному развитию дактилитов и энтезитов, нормализует функциональное состояние суставов и позвоночника и улучшает качество жизни больных. Адалимумаб значительно уменьшает распространенность псориаза, его тяжесть и быстро обрывает его прогрессирующую стадию. Он также способен остановить рентгенологическое прогрессирование ПА или существенно его замедлить, в том числе и у больных, рефрактерных к БПВП или другим биологическим агентам. Назначение адалимумаба целесообразно не только в развернутую стадию заболевания. Его применение при раннем ПА, возможно, не только предотвратит костную и хрящевую деструкцию, но будет способствовать развитию стойкой и длительной клинико-рентгенологической ремиссии или даже выздоровлению больных. Высокая эффективность адалимумаба еще более подчеркивает участие иммунных механизмов в инициации и хронизации воспалительного процесса как при псориазе, так и при ассоциированном с ним артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGonagle D., Conaghan P. G., Emery P. Psoriatic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1080-1086.
2. Olivieri I., D'Angelo S., Scarano E., Padula A. What is primary lesion in SpA dactylitis? *Rheumatology*, 2008, 47, 561-562.
3. Gelfand J. M., Gladman D. D., Mease P. J. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 53, 573.
4. Gladman D. D., Rahman P. Psoriatic Arthritis. Chapter 71. In: *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 6th Ed. W. B. Saunders Company: Philadelphia, 2001, 1071-1079.
5. Wong K., Gladman D. D., Husted J. et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. I. Causes and risk death. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1868-1872.
6. Ritchlin C. T. The pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. New applications for TNF inhibition. *Immunex*, Philadelphia, 2000, 9-20.
7. Mease P., Antoni C. E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, suppl. II, 78-82.
8. Abou-Raja S., Abou-Raja A., Helmii M. Serum levels of some proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6, IL-17, IL-18) in psoriasis and psoriatic arthritis: reliable disease severity and disease activity biomarkers? *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, suppl. II, 523.
9. Насонов Е. Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005, 56 с.
10. Ritchlin C. T. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2005, 17, 406-412.
11. Mease P. J., Gladman D. D., Ritchlin C. T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 3279-3289.
12. Gladman D. D., Mease P. J., Ritchlin C. et al. Adalimumab for long-treatment of psoriatic arthritis. Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthr. Rheum.*, 2007, 56, 476-488.
13. Choy E. H. S., Gladman D. D., Mease P. J. et al. PASI 50 is a sensitive indicator of reduced radiographic progression in psoriatic arthritis patients treated with adalimumab (Humira): subanalysis of ADEPT. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, suppl. II, 524.
14. Choy E. H. S., Gladman D. D., Mease P. J. et al. Risk factors for radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: subanalysis ADEPT. 25th Annual General Meeting of the British Society for Rheumatology (BSR); April 22-25, 2008; Liverpool, UK. Abstract 269.
15. Abbott Laboratories internal data: PowerPoint file "PsA Clinical Data." August 20, 2004.
16. Mease P. M., Ritchlin C. M., Wong R. M., Gladman D. D. Sustained clinical efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: 2-year results from an openlabel extension study. 66th annual Meeting of the AAD. 2008, San Antonio. Abstract P2606.
17. Van der Bosch F., Manger B., Goupille P. et al. Clinical remission on joints and skin in patients with psoriatic arthritis treated with adalimumab (Humira) — results of the STEREO trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, suppl. II, 533.
18. Genovese M. C., Mease P. J., Thompson G. T. et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J. Rheumatol.*,

- 2007, 34, 1040-1050.
19. Manger B. , Lorenz H. M. , Splekeler R. et al. *Adalimumab (Humira) improves the signs and symptoms of joint, skin and nail manifestations of psoriatic arthritis (PsA): results from a German database of PsA patients reseiving adalimumab. Ann. Rheum. Dis. , 2008, 67, suppl. II, 528.*
 20. Burmester G. R. , Hrdicka P. , Georgi J. et al. *Adalimumab (Humira) improves the signs and symptoms of psoriatic arthritis (PsA) and is well-tolerated in patients previously with biologics: results from a German database of PsA patients reseiving adalimumab. Ann. Rheum. Dis. , 2008, 67, suppl. , 533.*
 21. Goedkoop A. Y. , Krann M. C. , Teunissen M. B. M. et al. *Early effects of tumor necrosis factor- α blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. Ann. Rhum. Dis., 2004, 63, 769-773.*
 22. Burmester GR, Mease PJ, Dijkmans B et al. *Adalimumab safety profile in global clinical trials and reduction in standardized mortality ratio across multiple indications. Arthr. Rheum., 2007, 56, suppl., 13.*

Поступила 14.07.08