

# Современные возможности терапии псориатического артрита

Т.В. Коротаева

ГУ институт ревматологии РАМН, Москва

*Представлены современные данные о распространенности, иммунопатогенезе, основных клинических проявлениях псориатического артрита (ПсА). На основании результатов рандомизированных клинических исследований дан сравнительный анализ традиционных и современных методов терапии ПсА биологическими агентами.*

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое встречается у 5–42% больных псориазом. Исходя из того, что распространенность псориаза в популяции составляет 1–3%, частота ПсА может достигать 1% [1]. Точная оценка этого показателя затруднена из-за особенностей популяционных исследований, гетерогенности заболевания и отсутствия длительного времени общепринятых диагностических и классификационных критериев.

Псориаз и ПсА считают заболеваниями, обусловленными нарушением Т-клеточного иммунитета. В биоптатах синови и кожи обнаруживают высокий уровень интерлейкина 1 $\alpha$  (ИЛ 1 $\alpha$ ), интерлейкина 10 (ИЛ 10), интерферона  $\gamma$  (ИФ  $\gamma$ ), интерлейкина 2 (ИЛ 2). При раннем ПсА в синовиальной жидкости в высокой концентрации определяют ФНО  $\alpha$ , некоторые матриксные металлопротеиназы (ММП), интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ 1 $\beta$ ), который считают фактором неблагоприятного прогноза для развития полиартикулярной формы ПсА. Основная роль в иммунопатогенезе ПсА отводится ФНО  $\alpha$  – ключевому провоспалительному цитокину. ФНО  $\alpha$  регулирует многие биологические процессы с помощью разнообразных механизмов – экспрессии генов, миграции, дифференциации, пролиферации клеток, апоптоза, – стимулирует продукцию других цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), участвует в остеокластогенезе, влияет на обмен липидов и ангиогенез через экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и его рецептора СЭФР R2. С высокой концентрацией ФНО  $\alpha$  связывают такие клинические проявления ПсА, как лихорадка, энтезопатии, остеолит, ишемический некроз костей [2].

В последнее время мнение о ПсА как медленно прогрессирующем заболевании изменилось: через 10 лет после появления первых признаков артрита у половины пациентов развивается деформация 5 суставов и более, а у 47% больных с ранним ПсА (длительность до 2 лет) появляются рентгенологические признаки деструкции суставных поверхностей. По данным проспективного исследования D. Gladman и соавт. (1997), за 15 лет наблюдения у 67% больных обна-

ружены эрозии кистей и стоп, а у 30% – изменения, соответствующие IV рентгенологической стадии (по Штейнброкеру), включая анкилоз [3, 4]. Установлено пять клинических вариантов ПсА:

1) преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (> 50% от общего суставного счета). Изолированный артрит этих суставов встречается у 8–10% больных;

2) симметричный полиартрит, подобный ревматоидному артриту (РА), но отрицательный по ревматоидному фактору – РФ (>50% пораженных суставов – парные, вовлечение  $\geq$  5 суставов). Необходимо отметить, что РФ может обнаруживаться у 5–9% больных ПсА, однако по сравнению с РА при ПсА замечена тенденция к костному анкилозу дистальных и проксимальных межфаланговых суставов;

3) олигоартрит (вовлечение <5 суставов) – характеризуется асимметричным вовлечением крупных и мелких суставов. В 16–48% случаев наблюдается дактилит (воспаление пальца) с формированием «сосискообразной» деформация пальцев. Дактилит развивается главным образом в результате теносиновита сгибателей пальцев, но может отмечаться и осевой артрит – одновременное поражение 3 суставов одного пальца;

4) мутилирующий артрит – определяют как распространенный остеолит межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов с укорочением пальцев кистей и/или стоп. «Настоящий» мутилирующий артрит встречается довольно редко – в 5% случаев, в то же время ограниченный остеолит (уникальный признак ПсА) наблюдают при различных клинических формах периферического артрита;

5) псориатический спондилоартрит (ПсСА) – преимущественное поражение позвоночника в сочетании или без периферического артрита. Клинически напоминает анкилозирующий спондилоартрит (АС): отмечают воспалительная боль, ограничение подвижности в любом из трех отделов позвоночника (поясничном, грудном или шейном). Изменения локализируются в связочном аппарате позвоночника, илеосакральных сочленениях. Рентгенологически обнаруживают признаки двустороннего асимметричного или одностороннего сакроилеита не менее II стадии, реже – анкилоз, формиро-

Таблица 1. Выбор препарата для лечения различных клинических проявлений ПсА (по L. Brulhart/D. Veale, European Musculoskeletal Review, 2007)

Препарат	Псориаз кожи	Периферический артрит	Спондилит	Энтезит	Дактилит
НПВП	—	+	+	+/-	+/-
ГК	Местно	+	+/-	Иньекции	+/-
МТ	+	+	—	—	—
СФС	—	+	—	—	—
ЛФ	+	+	—	—	—
ЦсА	+	+	—	—	—
Анти-ФНО α	+	+	+	+	+

вание грубых синдесмофитов и паравертебральных оссификатов, часто без заметных ограничений функции.

При всех клинических формах ПсА может наблюдаться энтезит – воспаление в местах прикрепления связок и сухожилий к костям с последующей резорбцией субхондральной кости. Для ПсА характерны энтезиты пяточных костей в месте прикрепления к ним ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза, а также в области бугристости большеберцовой кости.

Идеальным препаратом для лечения ПсА можно считать тот, который одинаково положительно влияет как на кожу, так и на артрит (табл. 1). Согласно международным рекомендациям лечение ПсА складывается из двух основных направлений: традиционная терапия и терапия биологическими агентами – БА. В последние годы Международной группой по изучению ПсА предложены рекомендации для лечения ПсА (рис. 1) [5]. Цель терапии ПсА – уменьшение воспаления в суставах, позвоночнике, энтезисах, признаков псориаза

кожи и ногтей, замедление рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. В рамках стандартной терапии используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), главным образом, внутрисуставные ГК (ВСГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП).

Метаанализ результатов рандомизированных плацебоконтролируемых когортных и наблюдательных исследований (РКИ) по оценке эффективности и переносимости традиционных препаратов, которые используются для лечения ПсА, показал, что НПВП вызывают уменьшение симптомов артрита, в то же время доказательства эффективности системных ГК и ВСГК отсутствуют. Среди БПВП клинически эффективными считают сульфасалазин (СФС) и лефлуномид (ЛФ; уровень доказательности А), а также циклоспорин А (ЦсА) и метотрексат (МТ; уровень доказательности В). Однако ни один из них не вызывал замедления рентгенологического прогрессирования деструкций.

**НПВП.** В клинической практике наиболее часто используют диклофенак (ДИК), индометацин (ИНД), нимесулид (НИМ), мелоксикам (МЕЛ). НПВП обеих групп (селективные и неселективные) считают лекарственными средствами первой линии для лечения артрита слабой или средней степени выраженности без признаков рентгенологической деструкции суставов. Применение этих препаратов способствует уменьшению симптомов воспаления в суставах (уровень боли и скованности; уровень доказательности А), снижению активности заболевания. В ряде случаев использование НПВП ограничено из-за нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Проведено одно сравнительное РКИ НИМ и плацебо. На фоне лечения НИМ в дозе 200 и 400 мг/сут значительно уменьшилась выраженность боли, скованности в суставах, активность ПсА (по ВАШ), снизился счет болезненных и припухших суставов. Наиболее распространенное нежелательное явление – гепатотоксичность, в некоторых случаях фатальная (табл. 2).

▲ **Периферический артрит** – НПВП (А), ВСГК (D), БПВП: МТ (В), ЦсА (В), СФС (А), ЛФ (А), при отсутствии эффекта и прогрессировании артрита – анти-ФНО α-терапия (А).

▲ **Псориаз кожи и ногтей** – стероидные мази, ПУВА-терапия, УВА-терапия, системное применение МТ (А), ЦсА (А), ЛФ (А), при отсутствии эффекта – анти-ФНО α-терапия (А).

▲ **Псориатический спондилоартрит** – НПВП (В), ФТ (А), при отсутствии эффекта – анти-ФНО α-терапия (А).

▲ **Дактилит** – НПВП (D), ВСГК (D), при отсутствии эффекта – анти-ФНО α-терапия (А).

▲ **Энтезит** – НПВП, ВСГК, при отсутствии эффекта – анти-ФНО α-терапия (А).

ФТ – физиотерапия; анти-ФНО α – препараты-ингибиторы фактора некроза опухоли α. ПУВА-терапия – фотохимиотерапия; УВА-терапия – фототерапия; А–D – уровни доказательности

Рис. 1. Алгоритм терапии ПсА

В РКИ, посвященных сравнению эффективности ИНД в дозе 75–150 мг и других НПВП, в частности ДИК в дозе 75–150 мг (суточные дозы), для обоих препаратов показано значимое уменьшение боли в суставах, активности ПсА (по ВАШ, мм). При этом не выявлено преимуществ ИНД перед другими НПВП. Побочные эффекты (гастралгии, тошнота, обострение признаков язвенной болезни) зарегистрированы в основном со стороны ЖКТ. Ни в одном РКИ не показано отрицательного влияния НПВП на псориаз, в то же время описаны случаи усиления псориазических высыпаний на фоне лечения ибупрофеном или ИНД.

**ГК.** Доказательств эффективности системных ГК и ВСГК при ПсА, основанных на данных РКИ, нет. Вместе с тем ВСГК применяют для лечения артрита при олигоартикулярной форме ПсА (уровень доказательности D). При ПсА, клинических признаках сакроилеита возможно введение ГК в крестцово-подвздошные сочленения (уровень доказательности A) [6].

**БПВП. СФС.** Эффективность СФС доказана в 6 РКИ. В наиболее крупном РКИ D. Sleg и соавт. (1996) сравнивали эффективность СФС в дозе 2 г/сут и плацебо у 221 пациента с активным ПсА в течение 36 нед. Эффективность терапии определяли по критериям PsARC, оценивали рентгенологическую прогрессию. В основной группе по критериям PsARC на терапию ответили 57,8% больных, в группе плацебо – 44,6%. В группе СФС отмечались значимое уменьшение утренней скованности, снижение уровня СОЭ и СРБ. СФС не оказывал положительного влияния на дактилит, подвижность позвоночника, не замедлял рентгенологическое прогрессирование. СФС хорошо переносился больными. Наиболее частые побочные эффекты – повышение уровня трансаминаз крови (АСТ, АЛТ), жалобы со стороны ЖКТ (гастралгии, тошнота, рвота) [7].

**МТ.** Эффективность МТ при ПсА впервые продемонстрирована в 1964 г. в двойном плацебоконтролируемом исследовании у 21 пациента с активным псориазом и ПсА. МТ вводили внутривенно (пульс-терапия) дробно с интервалом в 10 дней в суммарной дозе 1–3 мг/кг по сравнению с плацебо. Общий срок наблюдения – 3 мес. Отмечались достоверное уменьшение боли в суставах, увеличение их подвижности, уменьшение выраженности псориаза. Нежелательные явления (увеличение уровня АСТ/АЛТ, тромбопения, тошнота) были выражены умеренно и не требовали прекращения лечения. Однако 1 пациент погиб от аплазии костного мозга. В другом РКИ показано, что лечение низкими дозами МТ в таблетках (7,5 или 15 мг/нед) в течение 12 нед снижает показатель активности ПсА (оценка врачом по ВАШ) по сравнению с плацебо.

Эффективность МТ в дозе 7,5–15 мг/нед в течение 1 года оказалась выше, чем ЦсА в дозе 3–5 мг/кг ежедневно, что проявилось в уменьшении числа болезненных и припухших суставов, индекса Ричи, длительно-

сти и выраженности утренней скованности, индекса PASI, показателя активности ПсА по ВАШ. Несмотря на явное клиническое улучшение, МТ не задерживал рентгенологическое прогрессирование, что показано в небольшом случай–контроль исследовании 38 больных ПсА. При ретроспективном анализе данных 40 больных ПсА, которые принимали МТ в средней дозе 11,2 мг/нед в течение 12 лет, оказалось, что у 38 из них отмечается «отличный» или «хороший» результат в отношении симптомов артрита, у 36 – уменьшились явления псориаза; 2 пациента прекратили прием МТ из-за лейкопении или афтозного стоматита.

При анализе переносимости МТ побочные явления зарегистрированы у 83 из 104 пациентов. Наиболее часто выявлялись изменения со стороны картины крови (лейкопения, тромбопения) – у 27% больных, гепатотоксичность – у 27%, тошнота и рвота – у 33%; наблюдался также афтозный стоматит. Гепатотоксичность в большинстве случаев проявлялась увеличением уровня АСТ/АЛТ, однако у части больных поражение печени протекало без изменения показателей ее функции. При метаанализе оценки риска гепатотоксичности на фоне лечения МТ оказалось, что у больных ПсА риск возникновения заболевания печени выше, чем при РА (7,7/2,7% соответственно;  $p=0,003$ ).

**ЦсА.** В открытое исследование Steinsson и соавт. включено 8 пациентов ПсА, у 7 из которых терапия МТ была неэффективна. Лечение ЦсА проводили в течение 6 мес в дозе 3,5 мг/кг ежедневно. Через 2 мес после начала терапии у 7 из 8 больных значительно уменьшились число припухших суставов и проявления псориаза. Один больной прекратил лечение из-за отсутствия эффекта, 3 пациентам уменьшили дозу ЦсА на 25% из-за повышения уровня креатинина на 50%.

В РКИ Faserl и соавт. (2004) рандомизировали 72 пациентов с ПсА с недостаточной эффективностью МТ в группу ЦсА ( $n=38$ ) и плацебо + МТ ( $n=34$ ). Лечение проводили в течение 12 мес, доза ЦсА – 3 мг/кг ежедневно. В группе МТ/ЦсА отмечалось достоверное уменьшение количества припухших суставов, выраженности артрита по данным УЗИ, уровня СРБ, индекса PASI, однако количество болезненных суставов и показатель HAQ не изменились. Треть пациентов прекратили участие в исследовании, причем большинство из группы ЦсА в основном из-за повышения уровня креатинина и АД.

В открытом исследовании у 15 пациентов с активным ПсА, получавших ЦсА в дозе 3 мг/кг ежедневно в течение 2 лет, показана способность ЦсА замедлять рентгенологическое прогрессирование. Наиболее частый побочный эффект – дисфункция почек – наблюдался у 28% больных.

**ЛФ.** Противовоспалительный иммуномодулирующий препарат с 2005 г. рекомендован для лечения ПсА в России. Suchasovich и Soto (2002) показали способность ЛФ задерживать рентгенологическое прогресси-

рование и вызывать ремодуляцию кости при ПсА. Наиболее значимым считают РКИ TOPAS (Treatment of Psoriatic Arthritis Study), в котором участвовало 190 больных с активным ПсА (> 3 болезненных и припухших суставов) и псориазом (площадь псориазического поражения кожи >3%; 98 больных – в группе ЛФ и 92 – в группе плацебо) [9]. У большинства пациентов была неэффективна предшествующая терапия 1 БПВП, у нескольких пациентов – 4 БПВП, включая МТ. ЛФ назначали в нагрузочной дозе 100 мг/сут в течение 3 дней, далее – по 20 мг/сут в течение 24 нед. Результаты проанализированы у 186 пациентов (95 – в группе ЛФ и 91 – в группе плацебо). Через 24 нед в основной группе по критериям PsARC на терапию ответили достоверно больше пациентов, чем в группе плацебо: 58,9% (56/95) и 29,7% (27/91) соответственно, а по критериям ACR 20 – 36,3% (29/80) и 20% (16/80) соответственно. На фоне лечения ЛФ отмечалось значимое улучшение показателей качества жизни: изменение счета HAQ составило  $-0,19 \pm 0,51$  (в группе плацебо этот показатель равнялся  $-0,05 \pm 0,46$ ). В основной группе 52,6% больных отметили улучшение при оценке активности заболевания по ВАШ, в группе плацебо – 31,1%. Лечение ЛФ приводило к уменьшению выраженности и активности псориаза: изменение PASI после начала терапии составило  $-2,1 \pm 5,9$  (в группе плацебо  $-0,6 \pm 6,1$ ;  $p=0,0030$ ). Количество больных с изменением индекса PASI на 50 и 75% на фоне лечения ЛФ составило 30,4 и 17,4%, в группе плацебо – 18,9 и 7,8% соответственно.

В целом больные удовлетворительно переносили ЛФ. Побочные эффекты, потенциально связанные с приемом препарата, зарегистрированы у 61 (63,5%) пациента в группе ЛФ и у 37 (40,2%) пациентов в группе плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 13,5% больных в группе ЛФ и у 5,4% в группе плацебо. Наиболее распространенной реакцией было повышение уровня АЛТ/АСТ и нейтропения, реже отмечались диарея, головная боль, тошнота.

Препараты солей золота, аминохинолиновые препараты (плаквенил, делагил) при ПсА неэффективны.

**Биологическая терапия.** Применение БА показано при отсутствии эффекта от терапии двумя БПВП в комбинации или монотерапии в адекватных терапевтических дозах, при стабильной клинической активности заболевания (число болезненных суставов >3, причем дактилит считают как 1 сустав), острым дактилите, генерализованной энтезопатии, а также псориазическом спондилоартрите, изолированном или с периферическим артритом [10].

Исходя из общих принципов развития иммунопатологических реакций, биологическую терапию при ПсА и псориазе проводят в нескольких направлениях (рис. 2): 1) блокирование костимуляции (абатасепт – мишень CD80/CD86; проведены клинические испытания 2-й фазы при псориазе, нет завершённых РКИ при ПсА); 2) деплеция активированных CD4+,

CD25+Т-лимфоцитов через воздействие на высокоаффинные ИЛР 2 или CD3-рецепторы (алефасепт – мишень CD2; разрешен для лечения псориаза в США; завершены РКИ 2-й фазы при ПсА; HuOKT3γ1 – alala – моноклональные антитела к CD3-рецепторам Т-лимфоцитов; показана эффективность при псориазе и ПсА в пилотном исследовании у 7 пациентов с ПсА); 3) подавление миграции лейкоцитов в места воспаления посредством влияния на молекулы адгезии – селектины/интегрины (эфализумаб – мишень CD11a – LFA 1; разрешен для лечения псориаза в США; завершены РКИ 2-й фазы при ПсА); 4) блокирование ключевых воспалительных цитокинов, в частности ФНО α (инфликсимаб – ИНФ – зарегистрирован в России для лечения ПсА и псориаза, адалимумаб – АДА – зарегистрирован в России для лечения ПсА; этанерсепт – ЭТС – разрешен для лечения псориаза и ПсА в США; онерсепт – ОНС – завершено РКИ 2-й фазы при ПсА, прекращены РКИ 3-й фазы при ПсА из-за септических осложнений); 5) восстановление баланса Т-хелперных клеток (Th1–Th2) через ИЛ 10 и ИЛ 4 (блокаторы р-ИЛ 10, р-ИЛ 11) [11].

К настоящему времени наиболее изучено применение препаратов с анти-ФНО α эффектом – ЭТС, ОНС, ИНФ и АДА. Первые два препарата представляют собой растворимые рецепторы к ФНО α, другие – моноклональные (химерные и человеческие) антитела к ФНО α.

Эффективность ЭТС показана в 2 двойных слепых РКИ, включавших более 250 пациентов с ПсА. ЭТС вводили 2 раза в неделю подкожно по 25 мг в течение 12 нед. В первом двойном-слепом РКИ ( $n=60$ ) процент ответивших на лечение в группах ЭТС/плацебо по критериям ACR 20 и PsARC оказался 73/13 и 87/23 соответственно. Во втором РКИ ( $n=205$ ) показано положительное влияние ЭТС по сравнению с плацебо как на периферический артрит, так и на псориаз: ACR 20 – 59/15, PsARC – 72/31, PASI 50 – 47/18, PASI 75 – 23/3. Отмечена способность ЭТС задерживать рентгенологическое прогрессирование, но не обнаружено влияния на остеолит и периоститы.

Для оценки эффективности ОНС при ПсА проводили двойное слепое РКИ 2-й фазы ( $n=127$ ) в параллельных группах – плацебо, ОНС 50 мг, ОНС 100 мг подкожно 3 раза в неделю в течение 12 нед. Пациентов, ответивших на лечение ОНС в дозе 100 мг 3 раза в неделю, оказалось больше, чем в группе плацебо: ACR 20 – 67/31 и PsARC – 86/45.

Недавно опубликованы результаты (часть двойного слепого РКИ 2-й фазы, ОНС 50 мг, 100 мг/плацебо) демонстрирующие, влияние ОНС на традиционные и новые факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ПсА. Изучали изменение уровня атерогенных липидов – липопротеида (а) – Lip a, триглицеридов, аполипопротеидов A1 – Apo A1, гомоцистеина, hs-CRP на фоне лечения ОНС 50, 100 мг и плацебо. На фоне ОНС 100 мг отмечено значимое снижение

О Б З О Р

уровня Lip a, гомоцистеина, hs-CRP и повышение содержания Apo A1 и триглицеридов [12].

В России для лечения ПсА зарегистрированы 2 биологических препарата, блокирующих ФНО α), – моноклональные антитела к ФНО α: ИНФ (ремикейд, «Шеринг-Плау», США) и АДА (хумира, «Эбботт Лабораторис», США). Для оценки эффективности ИНФ проводилось несколько наблюдательных исследований и 2 мультицентровых плацебоконтролируемых исследования Infiximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (ИМРАСТ, ИМРАСТ 2).

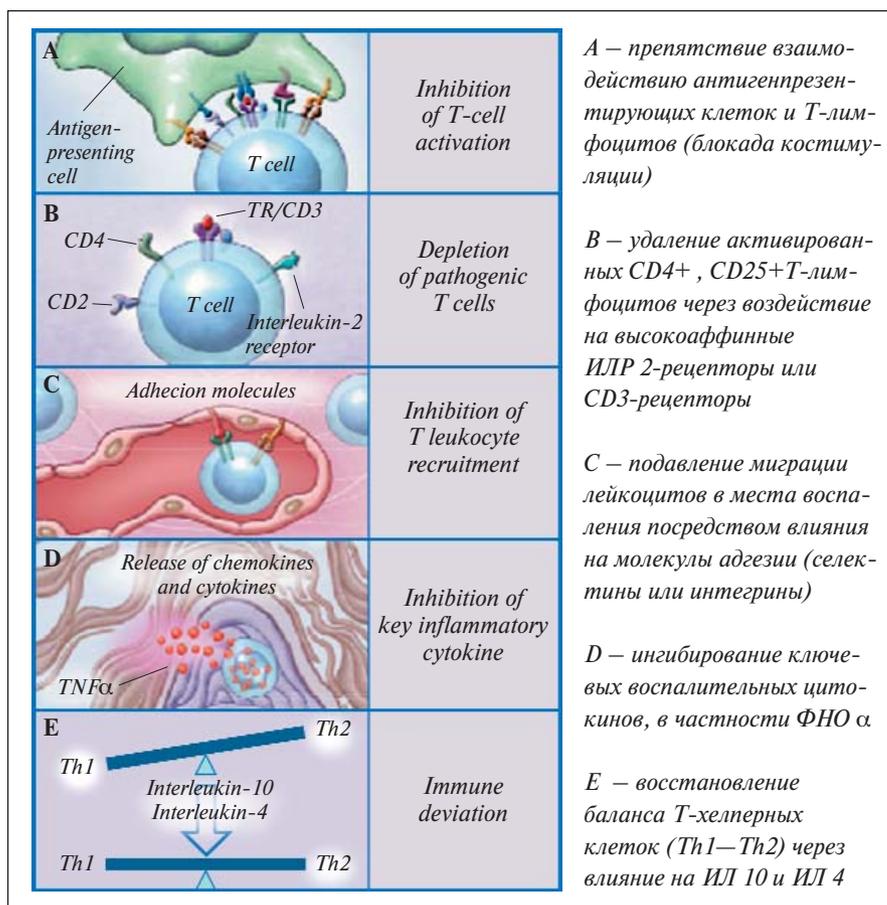
Из наблюдательных исследований наибольший интерес представляют не только те, которые демонстрируют влияние ИНФ на основные клинические проявления ПсА, но и те, которые указывают на участие ФНО α в патогенезе этого заболевания.

Известно, что при ПсА в синовии и коже обнаруживают значительные морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла: усиление извитости, появление плазматических капилляров и аваскулярных зон. Учитывая роль ФНО α в регуляции неоангиогенеза, изучали влияние ИНФ на СЭФР и ангиопоэтин 2 (АП 2) [13].

В наблюдательном исследовании у 9 пациентов с ПсА с активным артритом коленных суставов при иммуногистохимическом исследовании образцов синовии показано значимое снижение уровня СЭФР, АП 2 после 3 инфузий ИНФ в дозе 5 мг/кг.

Достоверное уменьшение уровня ММП 9, ММП 2, СЭФР и Е-селектина в сыворотке и коже больных ПсА установлено на фоне лечения 12 больных ИНФ в режиме монотерапии через 6 и 12 мес после терапии [14].

В ИМРАСТ приняли участие 104 пациента с ПсА, 64% из которых продолжали принимать БПВП (46% – МТ). Больные были рандомизированы в группы ИНФ и плацебо (по 52 пациента в группе), в которых проводили инфузии ИНФ или плацебо в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6 и 14-й неделе. На 16-й неделе проводили первичную оценку эффективности по критериям ACR 20/50/70: в группе ИНФ на терапию ответили 65,4/46/15%, в группе плацебо – 9,6/0/0%. По критериям PsARC – 75 и 21% соответственно. Если счет болезненных суставов в группе ИНФ составил 55,2±9,7, припухших суставов – 59,9±9,1, то в группе плацебо наблюдалась отрицательная динамика



**Рис. 2.** Патогенетическая терапия ПсА и псориаза (M.P. Shone, W. Boehneke. Psoriasis. N Engl J Med 2005; 352: 1899–912)

–23,6±9,8 и –1,8±9,2 соответственно. В группе ИНФ по сравнению с группой плацебо отмечались значимая положительная динамика со стороны дактилита (счет 0–60) уже с 16-й недели лечения: 84,5±10,1 и 29,2±10,1 соответственно и уменьшение числа пациентов с энтезитами. К 16-й неделе в группе ИНФ наблюдалось улучшение PASI на 86%, в группе плацебо – ухудшение на 12%.

С 16-й недели 50 пациентов из группы плацебо и 49 из группы ИНФ перевели в открытую фазу, всем продолжили инфузии ИНФ в дозе 5 мг/кг каждые 8 нед до 50 нед. К окончанию лечения (50 нед) основные показатели эффективности терапии стали одинаковыми в обеих группах. ACR 20/50/70: в группе ИНФ/ИНФ на терапию ответили 70/53/39%; в группе плацебо/ИНФ – 68/42/34% соответственно. Счет болезненных суставов в группе ИНФ/ИНФ составил 66,9±9,7, припухших суставов – 72,5±5,1; в группе плацебо/ИНФ – соответственно 62,3±5,9 и 76,8±5,1.

Больные переносили ИНФ в основном хорошо. В течение 1-й фазы (16 нед) трансфузионные реакции в группе ИНФ встречались реже – на 16-й неделе у 4 пациентов (в группе плацебо – у 5). Часто отмечались головная боль (у 3 – в группе плацебо и у 4 – в группе ИНФ), бронхит – у 4 и 3, сыпь – у 2 и 3 соответственно. Во время 2-й фазы у 23 больных наблюдались рес-

Таблица 2. *Наиболее частые нежелательные эффекты препаратов, применяемых для лечения ПсА (no L. Brulhart/D. Veale, European Musculoskeletal Review, 2007)*

Препарат	Нежелательные эффекты
НПВП	Кровотечения из ЖКТ, диспепсия, поражение почек, повышение АД
ГК	Усиление псориаза, ожирение, остеопороз, повышение АД
МТ	Гепатотоксичность, гастралгии, гранулоцитопения, пневмониты, афтозный стоматит, тератогенный эффект, азооспермия
СФС	Гепатотоксичность, гранулоцитопения, тромбоцитопения, гастралгии, диарея, головокружение, сыпь
ЛФ	Гепатотоксичность, гранулоцитопения, тромбоцитопения, диарея, повышение АД, сыпь
ЦсА	Нефротоксичность, повышение уровня креатинина, повышение АД, малигнизация
Анти-ФНО $\alpha$	Инфекции, включая туберкулез, инфузионные реакции, демиелинизация, сердечная недостаточность, гепатотоксичность, лейкоцитопения, малигнизация (?)

пираторные инфекции, головная боль (7), головокружение (6), гриппоподобный синдром (5), гипертензия (4). Серьезные побочные эффекты (ректальное кровотечение, инфекционный синовит, стенокардия, цереброваскулярные нарушения, сальмонеллезный гастроэнтерит) отмечались у 2 пациентов во время 1-й фазы и у 4 во время 2-й. Не было ни одного случая серьезной инфекции, включая туберкулез, в течение всего срока наблюдения. В исследовании IMPACT не наблюдали признаков рентгенологического прогрессирования в обеих группах на 50-й неделе лечения, что связано с коротким курсом плацеботерапии [15].

Крупное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах 3-й фазы (IMPACT 2) также продемонстрировало высокую эффективность ИНФ по сравнению с плацебо. Рандомизировано 200 человек (по 100 в группу). ИНФ или плацебо вводили в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6, 14 и 22-й неделе. На 24-й неделе пациентов группы плацебо переводили в открытую фазу ИНФ в дозе 5 мг/кг, большинству больных лечебной группы продолжали введение ИНФ в дозе 5 мг/кг, кроме 15 пациентов, которым увеличили дозу ИНФ до 10 мг/кг на 38 и 46-й неделе из-за недостаточного эффекта. Общая длительность наблюдения — 54 нед. Доля пациентов, продолжающих лечение МТ, была одинакова в обеих группах (45% — плацебо, 47% — ИНФ). Пациенты из группы плацебо с недостаточным эффектом (уменьшение счета болезненных и припухших суставов менее чем на 10%) выбывали из исследования на 16, 18 и 22-й неделе и продолжали лечение ИНФ в дозе 5 мг/кг.

На 14-й неделе в группе ИНФ по критериям ACR 20/50/70 ответили на лечение 58/36/15% больных, в группе плацебо — 11/3/1%, а по критериям PsARC — соответственно 77/27% больных. PASI 50/75/90 в группе ИНФ оказался у 82/64/41% паци-

ентов, в группе плацебо — 9/2/0%. В группе ИНФ значительно уменьшилось количество больных с дактилитом по сравнению с группой плацебо, улучшились показатели качества жизни. Положительное влияние на периферический артрит, дактилит, энтезит и псориаз в группе ИНФ сохранялось в течение всего срока наблюдения. К 54-й неделе, после завершения открытой фазы, основные показатели ответа на терапию ACR 20/50/70, PASI 50/75/90 в обеих группах значительно не отличались.

При оценке динамики модифицированного счета Шарпа показана способность ИНФ в дозе 5 мг/кг задерживать рентгенологическое прогрессирование даже у пациентов с изначально высоким уровнем СРБ: к 50-й неделе у 84% пациентов, получавших лечение ИНФ, этот счет не ухудшился.

К новому поколению биологических агентов относится АДА (*хумира*), который может применяться как в режиме монотерапии, так и в сочетании с МТ.

Наиболее крупным является РКИ ADEPT (Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis) — АДА в лечении пациентов с умеренным и активным ПсА.

Пациенты получали АДА или плацебо подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Длительность лечения — 24 нед. Рандомизировано 313 пациентов (151 — АДА, 162 — плацебо), у которых предшествующее лечение НПВП было неэффективно. Половина пациентов принимала МТ к моменту начала терапии. Первичная оценка эффективности проводилась через 12 нед лечения на основании изменения ACR 20 (78/76 суставов) и модифицированного счета Шарпа для оценки рентгенологического прогрессирования через 24 нед.

Вторичная оценка эффективности проводилась на 24-й неделе с помощью критериев ACR 20, 50, 70, критериев ответа на терапию PsARC, динамики HAQDI, SF 36, индекса усталости (FACIT-Fatigue).

К 12-й неделе в группе АДА по критериям ACR 20 ответили 58% больных, в группе плацебо — 14%, к 24-й неделе — 57 и 15% соответственно. Лечение АДА сопровождалось значительным уменьшением выраженности и активности псориаза по сравнению с плацебо. Изменение PASI 50/75/90 в группе АДА к 12-й неделе наблюдали у 72/49/30%, в группе плацебо — 15/4/0%; к 24-й неделе — у 75/59/42% и 12/1/0% соответственно. На основании динамики счета Шарпа установлено достоверное отсутствие прогрессирования рентгенологических изме-

нений в группе АДА начиная уже с 12-й недели. Не отмечалось разницы в улучшении показателей АСР 20/50/70 у больных, получавших АДА в комбинации с МТ и в режиме монотерапии. В группе комбинированной терапии улучшение по критериям АСР 20/50/70 наблюдалось у 55/36/17% пациентов, в группе монотерапии — у 61/36/23% соответственно. Среди больных, получавших АДА, по критериям PsARC через 12 нед на терапию ответили 62% больных, через 24 нед — 60%, в группе плацебо — 26 и 23%.

Отдельно анализировали изменение основных показателей, характеризующих качество жизни в обеих группах. Наиболее заметные позитивные сдвиги произошли в группе АДА, это относится к индексу усталости, оценке физического состояния по SF 36, оценке боли пациентом и оценке активности заболевания врачом [17, 18].

Недавно опубликованы результаты открытой фазы исследования ADEPT. Всем пациентам «слепой» фазы в течение следующих 24 нед проводили инъекции АДА подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. На 48-й

неделе ( $n=151$ ) изменения по критериям АСР 20/50/70 составили 56/44/30% соответственно. Индекс PASI 50/75/90/100 — 67/58/46/33% соответственно. Динамику модифицированного счета Шарпа оценивали на 24-й и 48-й неделе: у пациентов группы АДА/АДА ( $n=133$ ) изменение составило  $-0,1/0,1$ , а у пациентов группы плацебо/АДА ( $n=141$ ) оно равнялось  $0,9/1,0$  соответственно [19].

В основном АДА хорошо переносился пациентами. Наиболее распространенное побочное явление — постинъекционная реакция в месте введения препарата. Усиления псориаза или случаев респираторных инфекции не наблюдалось. В группе АДА участились случаи транзиторного повышения уровня АЛТ, которое было связано с употреблением алкоголя или других гепатотоксичных веществ. Таким образом, исследование ADEPT показало, что АДА эффективно подавляет клинические симптомы ПсА как в режиме монотерапии, так и в сочетании с МТ, достоверно ингибирует рентгенологическую деструкцию суставов, улучшает качество жизни больных ПсА и хорошо переносится.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gladman D. Effectiveness of Psoriatic Arthritis Therapies. *Semin Arthr Rheum* 2003; 33(1): 29—37.
- Brand J., Braun J. Anti-TNF- $\alpha$  agents in the treatment of Psoriatic Arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2006; 6(2):99—107.
- Gladman D., Shuckett R., Russel M. et al. Psoriatic Arthritis — clinical and laboratory analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62(238): 127—141.
- Kane D., Stafford L., Bresnihan B., FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinical experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(12): 1460—8.
- Kavanaugh A., Ritchlin C. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Systematic Review of Treatments of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatology* 2006; 33 (7): 1417—56.
- Soriano E., McHugh N. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic Review. *J Rheum* 2006; 33:1—9.
- Clegg D., Reda D., Mejias E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthr Rheum* 1996; 39(12): 2013—20.
- Willkens R., Williams H., Ward J. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 1984; 27(4): 376—84.
- Kaltwasser J., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized placebo controlled clinical trial. *Arthr Rheum* 2004; 50(6): 1939—50.
- Kyle S., Chandler D., Griffiths C.E. et al. Guideline for anti-TNF- $\alpha$  in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 390—7.
- Tukiewicz A., Moreland L. Psoriatic Arthritis. *Current Concepts on Pathogenesis-Oriented Therapeutic Options.* *Arthr Rheum* 2007; 56(4): 1051—66.
- Sattar N., Crompton Ph., Cherry L. et al. Effects of Tumor Necrosis Factor Blockade on Cardiovascular Risk Factor in Psoriatic arthritis. A double-blind, placebo-controlled Study. *Arthr Rheum* 2007; 56(3): 831—9.
- Canete J., Pablos J., Sanmarti R. et al. Antiangiogenic Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy With Infliximab in Psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 2004; 50(5): 1636—41.
- Cordiali-Fei P., Trento E., D'Agosto G. et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Sep; 1110: 578—89.
- Antoni C., Kavanaugh A., Kirkhan B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatological and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthr Rheum* 2005; 52: 1227—36.
- Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 Trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150—57.
- Mease P., Gladman D., Ritchlin C. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 2005; 52(10): 3279—89.
- Gladman D., Mease P., Ritchlin Ch. et al. Adalimumab improves joint- and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patients-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in psoriatic arthritis trials (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2006; 9: 1—6.
- Gladman D., Mease P., Ritchlin Ch. et al. Adalimumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis. Forty-Eight Week Data From the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Arthr Rheum* 2007; 56(2): 476—88.