ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ингибиторы фактора некроза опухоли α в терапии псориатического артрита

В.В. Бадокин, И.А. Трошкина, Ю.Л. Корсакова
РМАПО, Москва

В статье приведены данные литературы об эффективности и переносимости основных ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) — этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба — при псориатическом артрите (ПсА) и их влиянии на основные проявления этого заболевания — кожный и суставной синдромы. Обобщен накопленный авторами опыт лечения ПсА инфликсимабом. Проанализированы значение ингибиторов ФНО α в комплексной терапии ПсА и показания к их применению при этом заболевании.

Ключевые слова: *ингибиторы фактора некроза опухоли α, псориатический артрит.*
Контакты*: Владимир Васильевич Бадокин,* ***vbadokin@yandex.ru***

TUMOR NECROSIS FACTOR-α INHIBITORS IN THERAPY FOR PSORIATIC ARTHRITIS
V.V. Badokin, I.A. Troshkina, Yu.L. Korsakova
Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

The paper presents the data available in the literature on the efficacy and tolerability of basic tumor necrosis factor α inhibitors (TNF α) etanercept, adalimumab, infliximab in the treatment of psoriatic arthritis (PsA) and their effects on the major manifestations of this disease — cutaneous and articular syndromes. It generalizes the authors' experience in treating PA with infliximab. The value of TNF α inhibitors in the complex therapy of PsA and indications for their use in this disease are analyzed.

Key words: *tumor necrosis factor-α inhibitors, psoriatic arthritis.*
Contact*: Vladimir Vasilyevich Badokin* ***vbadokin@yandex.ru***

Одним из наиболее весомых достижений молекулярной биологии и клинической медицины конца XX и начала XXI в. является введение в повседневную практику врачей многих специальностей, прежде всего ревматологов, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эти препараты не только существенно изменили современные представления о патогенезе и возможности фармакологической коррекции иммунозависимых заболеваний, но и позволили активно влиять на их течение и исходы. К таким заболеваниям относится и псориатический артрит (ПсА).

Как известно, ПсА входит в группу серонегативных спондилоартритов/спондилоартропатий. Для всех заболеваний этой группы характерны общие черты, в том числе однотипность ответа на симптоматические и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Эта особенность проявляется в незначительной эффективности системного или в режиме пульс-терапии применения глюкокортикоидов (ГК), позитивном влиянии сульфасалазина на периферический артрит и отсутствие такого влияния на воспалительный процесс в позвоночнике. К этим особенностям относятся также высокая терапевтическая активность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и более редкое развитие вторичной их неэффективности по сравнению с ревматоидным артритом (РА), а также целесообразность назначения этих препаратов вне комбинации с БПВП.

В инициации и развитии ПсА большое значение придается дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов. Среди провоспалительных цитокинов ключевую роль играет ФНО α, который обладает воспалительной и иммунорегуляторной активностью. При псориазе и ПсА его содержание достоверно повышается в синовиальной ткани, синовиальной жидкости, энтезах, псориатических высыпаниях, крови, макрофагах и коррелирует с воспалительной активностью заболевания [1]. Этот мультифункциональный цитокин обладает широким спектром биологической активности. На основании данных литературы выделены [2] возможные механизмы действия ингибиторов ФНО α при иммунозависимых заболеваниях, в том числе при РА. Они подавляют синтез других провоспалительных медиаторов (цитокинов — ИЛ 1, ИЛ 6, ГМ-КСФ, хемокинов — ИЛ 8, RANTES), металлопротеиназ, простагландина E_2, отдельные параметры врожденного иммунитета, в частности экспрессию toll-like рецептора 2/4, воздействуют на активацию и функции лейкоцитов, а также молекулы адгезии и ангиогенез. Под влиянием ингибиторов ФНО α происходит модуляция иммунокомпетентных клеток, что выражается в увеличении числа регуляторных Т-клеток, повышении порога активации CD3, восстановлении баланса между синтезом цитокинов Th_1/Th_2-типов, а модуляция активности моноцитов/макрофагов ведет к усилению экспрессии антигенов главного комплекса совместимости II класса и индукции апоптоза. Кроме того, ингибиторы ФНО α регулируют острофазовый ответ, снижают содержание СРБ и других острофазовых белков. Они принимают активное участие в костном ремоделировании, влияют на активность RANKL-зависимого остеокластогенеза и, возможно, предупреждают развитие внутрисуставного остеолиза, столь характерного для ПсА.

Признание важной роли ФНО α в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител, направленных на ингибицию этого

цитокина. Их характеризует высокая специфичность, что обеспечивает селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний и минимальное влияние на физиологические механизмы функционирования иммунной системы [3].

При ПсА применяют все основные ингибиторы ФНО α, включая инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира) и этанерцепт (Энбрел). Этанерцепт является ингибитором растворимого рецептора ФНО α. Его эффективность продемонстрирована при РА, анкилозирующем спондилите, ювенильном РА, а также при псориазе и ПсА. Он применяется подкожно по 25 мг 2 раза в неделю или по 50 мг 1 раз в неделю. В некоторых случаях (например, при псориазе) этанерцепт вводят по 50 мг 2 раза в неделю на протяжении 3 мес, а затем переходят на введение этой дозы 1 раз в неделю [4].

При ПсА целесообразность применения данного ГИБП продемонстрирована в 2 плацебоконтролируемых исследованиях [5]. В первое из них было включено 60 больных ПсА с неадекватным ответом на БПВП. Большинство больных имели полиартритический вариант суставного синдрома. Средняя давность псориаза составляла 20 лет, ПсА — 9 лет. Терапия этанерцептом продолжалась 3 мес. К концу наблюдения 87% больных, леченных этанерцептом (основная группа), соответствовали критериям PsARC по сравнению с 23% больных группы контроля. Критериям ACR 20/50/70 в основной группе соответствовали в 73, 50 и 13% пациентов, а в группе плацебо — 13, 3 и 0%. Существенное улучшение выявлено и в динамике кожного синдрома, при этом индекс PASI в основной группе уменьшился на 46%, а в контрольной — только на 9%.

Другое мультицентровое плацебоконтролируемое исследование включало 205 больных ПсА, которые были рандомизированы на 2 группы. Больным 1-й (основной) группы подкожно вводили этанерцепт по 25 мг 2 раза в неделю, а больные 2-й (контрольной) группы принимали плацебо. Длительность плацебоконтролируемой фазы продолжалась 24 нед, после чего больные переходили в открытую фазу исследования. К 12 нед критериям ACR 20 соответствовали 59% больных основной группы и 15% контрольной ($p<0,001$), а PsARC — 72 и 31% ($p<0,01$). На 24-й неделе у 40% больных 1-й группы наблюдали разрешение псориатической сыпи или ее минимальные проявления по сравнению с 19% больных 2-й группы. PASI 75 достигли к этому периоду 23% больных, леченных этанерцептом, и только 3% больных, получавших плацебо, а PASI 50 — 47 и 18%. Наблюдалось достоверное улучшение функциональной активности по показателю HAQ и качества жизни по данным опросника SF-36. При использовании модифицированного индекса Шарпа с оценкой дистальных и пястно-фаланговых суставов зарегистрировано торможение костной и хрящевой деструкции к концу 12-го месяца терапии этанерцептом (-0,03) и ее нарастание (+1,00) в группе контроля. В то же время не отмечено влияние препарата на такие характерные проявления ПсА, как периоститы или внутрисуставной остеолиз.

Применение этанерцепта на протяжении 2 лет показало его устойчивый эффект в отношении основных синдромов ПсА. К концу наблюдения ACR 20 соответствовали 64% больных основной группы и только 37% контрольной. Псориаз активно разрешался, а PASI 75 (частичная ремиссия) отмечен в 38% наблюдений. Продолжалось и дальнейшее торможение рентгенологических проявлений заболевания.

В приведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость этанерцепта. В плацебоконтролируемой фазе частота и тяжесть инфекционных осложнений были эквивалентны таковым в основной и контрольной группах. Наблюдались слабовыраженные инъекционные реакции в месте введения препарата, которые быстро самостоятельно купировались и в ходе дальнейшего лечения не возникали. В целом переносимость и безопасность этанерцепта была такой же, как и у больных РА. Хотя крупных сравнительных исследований переносимости ингибиторов ФНО α и БПВП не проводилось, все же имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение биологическими агентами характеризуется меньшим числом нежелательных явлений (НЯ) и более высокой безопасностью, во всяком случае при ПсА [6].

Другой ингибитор ФНО α — адалимумаб (Хумира) — представляет собой полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к этому цитокину. Высокая его эффективность при ПсА продемонстрирована в исследовании ADEPT (**AD**flimumab **E**fftctiveness in **P**soriatic Arthri**T**is), в которое было включено 313 больных с активным ПсА, имевших не менее 3 болезненных и припухших суставов [7]. У трети пациентов был распространенный псориаз. По дизайну это было двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах. В первые 24 нед проводили двойное слепое исследование, в последующие 24 нед — открытое. Больным вводили препарат по 40 мг каждые 2 нед (основная группа) или плацебо (контрольная группа). Через 2 нед после начала терапии критериям ACR 20 соответствовали 27% больных, а через 4 нед — 54%, в то время как в контрольной группе этот показатель составил всего 6 и 9%. На 24-й неделе лечения критериям ACR 50 и ACR 70 соответствовали 39 и 23% больных основной группы и только 6 и 1% контрольной. Отчетливой положительной динамике подверглись и кожные проявления псориаза. Уже на 12-й неделе показатели PASI 75 и PASI 90 наблюдались у 49 и 30% больных при лечении адалимумабом и только у 4 и 0% в группе плацебо. На 24-й неделе эти индексы зарегистрированы соответственно у 59 и 42% больных основной группы и только у 1 и 0% контрольной.

Результаты длительного (48 нед) лечения адалимумабом оказались еще более впечатляющими [8]. Критериям ACR 20/50/70 соответствовали 56; 44 и 30% больных. Ремиссия кожного синдрома (полная или частичная) наблюдалась у 33 и 46% больных. Интересны данные рентгенологического контроля суставного синдрома. Счет Шарпа к концу исследования составил -0,1, причем он увеличился у 13,5% больных и уменьшился у 20,3%, в то время как в группе плацебо его нарастание наблюдалось у 25,5 и 9,9%. Способность препарата контролировать рентгенологическое прогрессирование не ассоциировалось с клиническим улучшением.

В другом открытом мультицентровом исследовании изучали эффективность адалимумаба у больных активным ПсА, резистентным к одному или более БПВП или к таким ГИБП, как инфликсимаб или этанерцепт [9]. На 12-й неделе терапии у 39% больных не выявлено припухших

суставов и у 24% полностью разрешились кожные проявления псориаза. Ремиссия заболевания через 12 нед терапии зафиксирована у каждого 5-го больного. Эти данные свидетельствуют о возможности индукции ремиссии основных клинических проявлений ПсА при краткосрочной терапии адалимумабом у больных, резистентных к БПВП и другим биологическим агентам.

Большой интерес представляют данные об эффективности адалимумаба в реальной клинической практике. В многоцентровом проспективном исследовании прослежена эффективность препарата у 921 больного с активным прогрессирующим ПсА со средней продолжительностью псориаза 18 лет и артрита/спондилита 10 лет [10]. У 55% больных наблюдался распространенный псориаз. Терапия адалимумабом проводилась в комбинации с БПВП, преимущественно метотрексатом (МТ). После 12 мес терапии DAS 28 снизился с 4,6 до 2,6, число припухших суставов (ЧПС) — с 11 до 2,7 и число болезненных суставов (ЧБС) — с 15 до 6,7, количество больных с энтезитами — с 58 до 31%, а с псориатической дистрофией ногтевых пластинок — с 63 до 42%. ACR 20/50/70 достигли 67; 45 и 35% больных. У 15% больных наблюдалась ремиссия заболевания. Терапевтическая эффективность адалимумаба была практически одинаковой у больных, как ранее леченных, так и не леченных ГИБП.

Какова переносимость и безопасность адалимумаба при ПсА? G.R. Burmester и соавт. [11] представили сводные результаты рандомизированных плацебоконтролируемых и открытых исследований переносимости и безопасности адалимумаба в рутинной клинической практике. В этой работе анализируется регистр НЯ у 395 больных ПсА, 393 — анкилозирующим спондилитом и 12 200 — РА. Тяжелые инфекции выявлялись реже при ПсА, чем при РА (92,5 и 4,6 пациентов/лет). Одинаково редко при этих заболеваниях встречались туберкулез и оппортунистические инфекции (0,5 пациентов/лет). Опухоли в 2 раза чаще наблюдались при РА, чем при ПсА (2,1 и 1,1 пациентов/лет). Из 293 больных с ПсА ни у одного не выявлено демиелинизирующих заболеваний, застойной сердечной недостаточности или lupus-like-синдрома. Отношение стандартизированной смертности при терапии ГИБП оказалось ниже, чем при лечении БПВП. Однако, чтобы можно было говорить о возможных последствиях терапии ингибиторами ФНО α, требуются длительные проспективные наблюдения. Так, в 2008 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (**F**ood and **D**rug **A**dministration — **FDA**) объявило, что производители блокаторов ФНО α должны особенно строго предупреждать в инструкциях по применению этих препаратов о риске развития оппортунистических грибковых инфекций (бластомикоза, кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза). Эти инфекции плохо диагностируются и приводят к летальным исходам.

Более широкое применение и более солидную доказательную базу при псориазе и ПсА имеет другой ГИБП — инфликсимаб. Его использование при ПсА по сравнению с РА характеризуется рядом особенностей. При ассоциированном псориазе инфликсимаб рекомендуют применять по 5 мг/кг, хотя терапевтический эффект наблюдается и при назначении 3 мг/кг. Большинство исследователей полагают, что комбинация с МТ не приводит к нарастанию его эффективности. Кроме того, полной или частичной ремиссии ПсА удается достигнуть за менее короткий период лечения, чем при РА. Как и при РА, инфликсимаб вводят на 0; 2 и 6-й неделе лечения, а затем 1 раз в 8 нед. При нарастании воспалительной активности к следующему введению препарата период между введениями сокращают до 6 нед. При ПсА целесообразность сочетания инфликсимаба с МТ остается спорной, и большинство авторов полагают, что он может применяться в качестве монотерапии. Это обстоятельство вызывает несомненный интерес, так как МТ при РА выполняет роль ингибитора формирования антител к инфликсимабу и соответственно предупреждает развитие вторичной неэффективности антицитокинового препарата. Другой особенностью этой терапии является более яркое противовоспалительное действие инфликсимаба при ПсА по сравнению с РА, сопоставимое с таковым при анкилозирующем спондилоартрите. Кроме того, полной или частичной ремиссии ПсА удается достигнуть за менее короткий срок, чем при РА.

При ПсА как в открытых, так и в рандомизированных контролируемых исследованиях получены убедительные данные, свидетельствующие о высокой терапевтической активности инфликсимаба, причем более выраженной, чем у БПВП. Особенностью этой терапии является быстрое («драматическое») развитие эффекта уже на следующий день после введения препарата. Инфликсимаб воздействует на все основные проявления ПсА: суставной и кожный синдромы, онихопатию (на 24-й неделе зарегистрировано снижение на 56% индекса NAPSI, характеризующего выраженность дистрофии ногтей), системные проявления. В частности, он купирует лихорадку, способствует разрешению лимфаденопатии и обратному развитию аортита, кардита или диффузного гломерулонефрита, оказывает существенное влияние на физические и психологические параметры болезни, включая показатель качества жизни (HAQ) и качества жизни дерматологических больных (DQoL). При лечении инфликсимабом возможно появление НЯ, однако их спектр и выраженность обычно меньше, чем при приеме стандартных БПВП, широко используемых в терапии ПсА.

Наиболее значимым является многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование IMPACT, в котором оценивали эффективность инфликсимаба у 102 больных активным ПсА [12]. Длительность терапии составляла 50 нед. Первые 16 нед исследование было двойным слепым, а затем — открытым. В основной группе на фоне лечения инфликсимабом критериев ACR 20/50/70 достигли 69; 49 и 29% больных соответственно, а в контрольной группе — 8; 0 и 0%. К концу 4-го месяца терапии критериям PsACR соответствовало 75% больных в группе инфликсимаба и 21% в группе плацебо. Следует отметить устойчивый эффект терапии, который оставался таким до конца исследования. DAS 28 снизился на 46% при лечении инфликсимабом и на 2,8% при применении плацебо ($p<0,001$). Инфликсимаб активно влиял не только на артрит, но и на другие проявления ПсА. Так, к 50-й неделе число пациентов с дактилитом и энтезопатиями достоверно уменьшилось ($p<0,001$ и $p<0,016$ соответственно). Это обстоятельство имеет принципиальное значение, так как ПсА рассматривается с позиций генерализованной энтезопатии, а БПВП не влияют на дактилиты и проявления энтезопатии

у таких больных. Существенной динамике подвергся и кожный синдром. Индекс PASI в основной группе снизился у 80,7% больных, в то время как в контрольной этот показатель, напротив, увеличился у 36%.

В исследование IMPACT II было включено 200 больных ПсА, которые прекратили терапию МТ, но продолжали принимать какой-либо другой БПВП [13]. Длительность терапии инфликсимабом — 2 года. На 14-й неделе ACR 20 и PASI 75 достигли 58 и 64% больных основной группы и 11 и 2% контрольной. Через 2 года непрерывной терапии критериям PsARC соответствовали 77% больных из группы инфликсимаба и только 27% из группы плацебо. У 87% леченных инфликсимабом наблюдалось существенное снижение индекса PASI. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба в отношении основных синдромов ПсА. Побочные эффекты, зарегистрированные в этом исследовании, были аналогичны наблюдавшимся при лечении РА.

Нами проведено лечение Ремикейдом 22 больных активным ПсА. У всех пациентов до начала биологической терапии наблюдались >6 болезненных и >6 припухших суставов, длительная утренняя скованность (>45 мин), высокие значения СОЭ и СРБ. Средняя длительность терапии составила 22 нед, но у некоторых пациентов она продолжалась до 2 лет. Препарат вводили внутривенно из расчета 5 мг/кг по общепринятой схеме. Уже после 1-й инфузии наблюдалось отчетливое противовоспалительное действие инфликсимаба, что выражалось в достоверном снижении интенсивности боли в суставах, глобальной оценке активности заболевания врачом и пациентом. После 2-й инфузии, т.е. на 3-й неделе терапии, отмечено достоверное снижение ЧПС, продолжительности утренней скованности, значений СОЭ и СРБ. Достоверно улучшился и функциональный статус больных по опроснику HAQ.

Эффективность терапии продолжала нарастать по мере увеличения ее длительности. Спустя 14 и 22 нед терапии Ремикейдом все показатели, кроме СОЭ, претерпели достоверные изменения, при этом индекс Ричи снизился в 3,7 и 6,5 раза, продолжительность утренней скованности — в 12,3 и 25,8 раза соответственно. У преобладающего большинства больных разрешился артрит, нормализовался функциональный статус. Существенной динамике подверглась и активность воспалительного процесса. Если до начала терапии у большинства больных (71,4%) определялась высокая активность ПсА по индексу DAS 4, то после 2-й инфузии только у 5% больных этот индекс был >3,7 балла. После последующих инфузий высокая активность не определялась ни у одного из больных. Согласно критериям EULAR хороший эффект терапии после 1-й инфузии Ремикейда наблюдался у 40% больных, после 2-й — у 71,4%, после 3-й — у 85%, после 4-й — у 89% и после 5-й — у 81,8%. В то же время не зарегистрировано больных с отсутствием эффекта терапии. У некоторых пациентов констатирована ремиссия заболевания (DAS<1,6), индуцированная Ремикейдом и сохранявшаяся на фоне терапии, а у части больных и после лечения. Так, после первых 2 инфузий Ремикейда клинико-лабораторная ремиссия выявлена у 3 (15%) из 20 больных, после 3 — у 7 (35%) из 20, после 4 — у 5 (26%) из 19 и после 5 — у 4 (36%) из 11.

Терапия Ремикейдом оказывала существенное влияние на характер псориаза и стадию его развития. У всех больных до начала терапии наблюдалось поражение более 3% поверхности кожного покрова, а среднее значение индекса PASI составляло 20,03±16,3 балла. Уже спустя 3—5 дней после 1-й инфузии Ремикейда отмечалось уменьшение выраженности эритемы, индурации, шелушения псориатических бляшек, а в нескольких случаях — и площади поражения кожи. В дальнейшем положительная динамика кожного синдрома нарастала. Индекс PASI после 2 инфузий Ремикейда снизился с 20,03 до 5,5 балла, после 3-й и 4-й инфузии — до 3,1 балла, т.е. в 6,5 раза по сравнению с аналогичным показателем до начала терапии. После 3-й инфузии Ремикейда PASI 75 (очень хороший эффект терапии) соответствовали у 85% больных, а после 4-й и 5-й — у 75 и 72,7%. У всех больных на начальном этапе лечения наблюдался полный или частичный регресс кожных эффлоресценций. Однако нередко на фоне лечения отмечалось обострение псориаза, хотя и не столь выраженное, как до проведения биологической терапии.

Инфликсимаб обладает терапевтическим потенциалом и у больных ПсА, рефрактерных к лечению НПВП, ГК или БПВП. C. Salvarani и соавт. [14] в течение 30 нед назначали больным ПсА инфликсимаб в дозе 3 мг/кг. Все больные были резистентны к ранее проводимой терапии преднизолоном, а также к 1 БПВП или более (МТ, циклоспорину, сульфасалазину, кризотерапии). Спустя 2 нед после начала лечения 67% больных соответствовали критериям ACR 20 и ACR 50. К этому периоду статистически значимой динамике подверглись такие показатели, как ЧБС и ЧПС, интенсивность боли по ВАШ, глобальная оценка активности болезни пациентом и врачом, функциональные индексы HAQ и Dougados, а также лабораторные тесты активности воспалительного процесса (СОЭ и СРБ). У больных псориатическим анкилозирующим спондилоартритом полностью разрешились и не возобновлялись на последующих этапах лечения утренняя ригидность и боль в позвоночнике. В другом исследовании [15] лечение рефрактерного ПсА инфликсимабом проводили на протяжении 3 лет. Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг назначали по общепринятой схеме. При недостаточном терапевтическом эффекте интервалы между инфузиями сокращали до 4—6 нед. К концу 1-го года терапии критериям ACR 50 и ACR 70 соответствовали 70 и 50% больных ПсА, а критериям PsARC — 81%. PASI 70 и PASI 90 соответствовали 84 и 81% больных. К концу 3-го года лечения ACR 50 и ACR 70 отмечены у 63 и 31% больных, а PsARC — у 72%, при этом PASI 70 и PASI 90 — у 75 и 72%. Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения хорошего эффекта у больных ПсА с рефрактерным течением при длительной терапии инфликсимабом.

Наибольший интерес представляют исследования, в которых анализируется влияние инфликсимаба на рентгенологическое прогрессирование ПсА [13, 16]. В открытом, длившемся 24 мес исследовании, в котором больным вводили инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, оценивали многие параметры патологического процесса, включая рентгенологическое прогрессирование по модифицированному методу Шарпа. К 26-й неделе наблюдалось значительное улучшение практически всех параметров ПсА. К концу первого года непрерывной терапии критериям ACR 70 соответствовали 66% больных, а к концу исследования — 88,7%. Через 2 года терапии у преобладающего большинства пациентов (62,5%) не наблюдалось увеличения числа эрозий

или дальнейшего сужения суставной щели. Результаты этого исследования продемонстрировали, что инфликсимаб способен не только контролировать клинические проявления ПсА, но и приостанавливать его рентгенологическое прогрессирование. В исследовании IMPACT II оценивали динамику структурных изменений за 2 года лечения инфликсимабом [13]. Анализ рентгенологических изменений также проводили с использованием метода Шарпа, специально модифицированного для ПсА. Прогрессирование структурных изменений в суставах в основной группе оказалось достоверно ниже, чем в контрольной.

В настоящее время опубликованы рекомендации по лечению отдельных проявлений ПсА, разработанные международной группой GRAPPA (**G**roup for **R**esearch and **A**ssessment of **P**soriasis and **P**soriatic **A**rthritis) [17]. БПВП, включая МТ, циклоспорин А, сульфасалазин и лефлуномид, рекомендуются для лечения только периферического артрита и кожных проявлений псориаза. Что касается спондилита, дактилита и энтезопатии, то назначение БПВП для терапевтической коррекции этих проявлений ПсА нецелесообразно из-за их неэффективности. Это тем более актуально, так как воспаление энтезисов и на периферии, и в осевом скелете доминирует в морфологической картине этого заболевания. Согласно этим рекомендациям из всех ингибиторов ФНО α только у инфликсимаба выявлена эффективность в отношении всех проявлений ПсА, включая периферический артрит, спондилоартрит, псориаз, псориатическую онихопатию, энтезит и дактилит.

По нашему мнению, основными показаниями к назначению инфликсимаба и других ингибиторов ФНО α при ПсА являются максимальная активность воспалительного процесса на протяжении 3 мес и более, резистентность к нестероидным противовоспалительным препаратам, системным и локальным ГК, неэффективность 2 БПВП и более или их непереносимость у больных с периферическим артритом. Они показаны при наличии множественных энтезитов и дактилитов, а также активном спондилоартрите с нарушением функциональной способности позвоночника, т.е. в тех случаях, когда другие виды медикаментозной терапии неэффективны. Терапию ингибиторами ФНО α следует проводить больным с быстрым рентгенологическим прогрессированием ПсА, а также со значительным нарушением функциональной способности суставов и позвоночника, обусловленным текущим воспалением. Они показаны при тяжелых вариантах дерматоза, в частности при распространенном псориазе с выраженным экссудативным компонентом или при атипичном (пустулезном, эритродермическом) псориазе. Прямым показанием для такой терапии является тяжелое течение заболевания с поливисцеритами — злокачественная форма ПсА, при которой они являются препаратами выбора.

Таким образом, ингибиторы ФНО α при ПсА обладают высокой терапевтической активностью как при кратковременном, так и при длительном применении. Они позволяют контролировать течение всех проявлений этого заболевания, активно подавляют воспалительный процесс в суставах, энтезах и позвоночнике, быстро купируют прогрессирующую стадию псориаза, включая и наиболее тяжелые его варианты. Эти препараты способны прервать или существенно замедлить рентгенологическое прогрессирование ПсА. Как и при РА, терапию ингибиторами ФНО α целесообразно проводить на ранней стадии заболевания, что способствует развитию стойкой и длительной клинико-рентгенологической ремиссии. Высокая эффективность ингибиторов ФНО α еще более подчеркивает участие иммунных механизмов в инициации и хронизации воспалительного процесса как при псориазе, так и при ассоциированном с ним артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ritchlin C.T. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:406—12.
2. Насонов Е.Л. Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли при ревматоидном артрите. Укр ревматол журн 2009;3(37):13—6.
3. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005;56 с.
4. Enbrel (Etanercept) prescribing information. Immunex Comporation, Thosand Oaks, Calif, 2003.
5. Mease P. Biologic agents in psoriatic arthritis. In: Psoriatic and reactive arthritis. Eds. C.T. Ritchlin, O. FitzGerald. Mosby, 2007;102—12.
6. Mease P., Antoni C. Psoriatic arthritis treatment: Biological response modifiers. Ann Rheum Dis 2005;64 (Suppl.2):1178—82.
7. 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—89.
8. Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T. et al. Adalimumab for the long-treatment of psoriatic arthritis. Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trile. Arthr Rheum 2007;56:476—88.
9. 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 trile. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):533.
10. Manger B., Lorenz H.M., Splekeler R. et al. Adalimumab (Humira) improves the signs and symptoms of joints, 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.
11. Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2009. doi: 10. 1136/ard. 2008.102103.
12. Antoni C., Kavaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatological and articular manifestation of psoriatic arthritis. Results from Ifliximab Multinational Psoriatic Arthr Controlled Trial (IMPACT). Arthr Rheum 2005;52(4):1227—36.
13. Kavaugh A., Krueger G.G., De Vlam K. Infliximab improves arthritis and psoriasis in patients with active polyarticular psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl.1):402.
14. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. et al. Efficacy of infliximab in treatment of resistent psoriatic arthritis. Arthr Rheum (Arthritis Care and Reserch) 2003;49:541—5.
15. Voulgari P.V., Venetsanopoulou A.I., Exarchou S.A. et al. Sustained clinical response and high infliximab survival in psoriatic arthritis patients: a 3-year long-term study. Sem Arthr Rheum 2008;37:293—8.
16. Provenzano G., Rinaldi F., Termini A. et al. Long term infliximab for severe psoriatic arthritis: evidence of sustained clinical and radiographic response. Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl.1):417—18.
17. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:1387—94.