

Лечение больных псориазическим артритом. Рекомендации Европейской антиревматической лиги

Ю.Л. Корсакова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: Юлия Леонидовна Корсакова Korsakova_julia_06@mail.ru

Contact: Yulia Leonidovna Korsakova_julia_06@mail.ru

Псориазический артрит (ПсА) относится к группе серонегативных спондилоартритов, характеризуется разнообразными клиническими проявлениями с преимущественной локализацией воспалительного процесса в тканях опорно-двигательного аппарата. Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) были предложены рекомендации по ведению больных ПсА, в которых пристальное внимание уделено лечению этого заболевания системными или локальными симптоматическими и болезнью-модифицирующими противовоспалительными препаратами (БПВП). Рекомендации основаны на анализе данных литературы об эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эти данные подверглись обсуждению и суммированы группой специалистов. Использована стандартная для EULAR Task Force комбинированная техника экспертного консенсуса и системного отбора. Комитет экспертов состоял из 28 ревматологов, 2 больных, 1 специалиста по инфекционным болезням, 1 дерматолога, 1 физиотерапевта и 2 стипендиатов по ревматологии из 14 европейских стран и США.

Рекомендации содержат принципы лечения ПсА – от НПВП до БПВП и ГИБП – с учетом артрикулярных и экстраартрикулярных проявлений ПсА и предназначены для ревматологов, пациентов, а также всех причастных к этому государственных органов и социальных служб. Определена стратегия терапии ПсА до достижения оптимальных результатов, основанная как на анализе данных клинических исследований, так и на мнении экспертов.

Хотя многое в этиологии и патогенезе ПсА остается недостаточно изученным, в последние годы терапия этого заболевания, ассоциированного с псориазом (Пс), претерпела значительные изменения и стала более эффективной. Появление данных о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе ПсА привело к широкому применению синтетических БПВП и ГИБП [1–5], а в будущем ожидается создание еще более эффективных лекарственных средств [6–7]. Патогенетические процессы при Пс и ПсА во многом схожи, но между ними есть и различия. Это подтверждается тем, что часть препаратов может оказывать положительное влияние на псориазические бляшки, но не на артрит или поражение позвоночника, и наоборот. Примером могут служить НПВП, препараты фумаровой кислоты и алефасепт, а также фототерапия [8–12]. При ПсА наблюдаются различные клинические проявления: артрит периферических суставов, воспалительные процессы в позвоночнике [13] и, кроме того, дактилит и энтезопатия [14, 15].

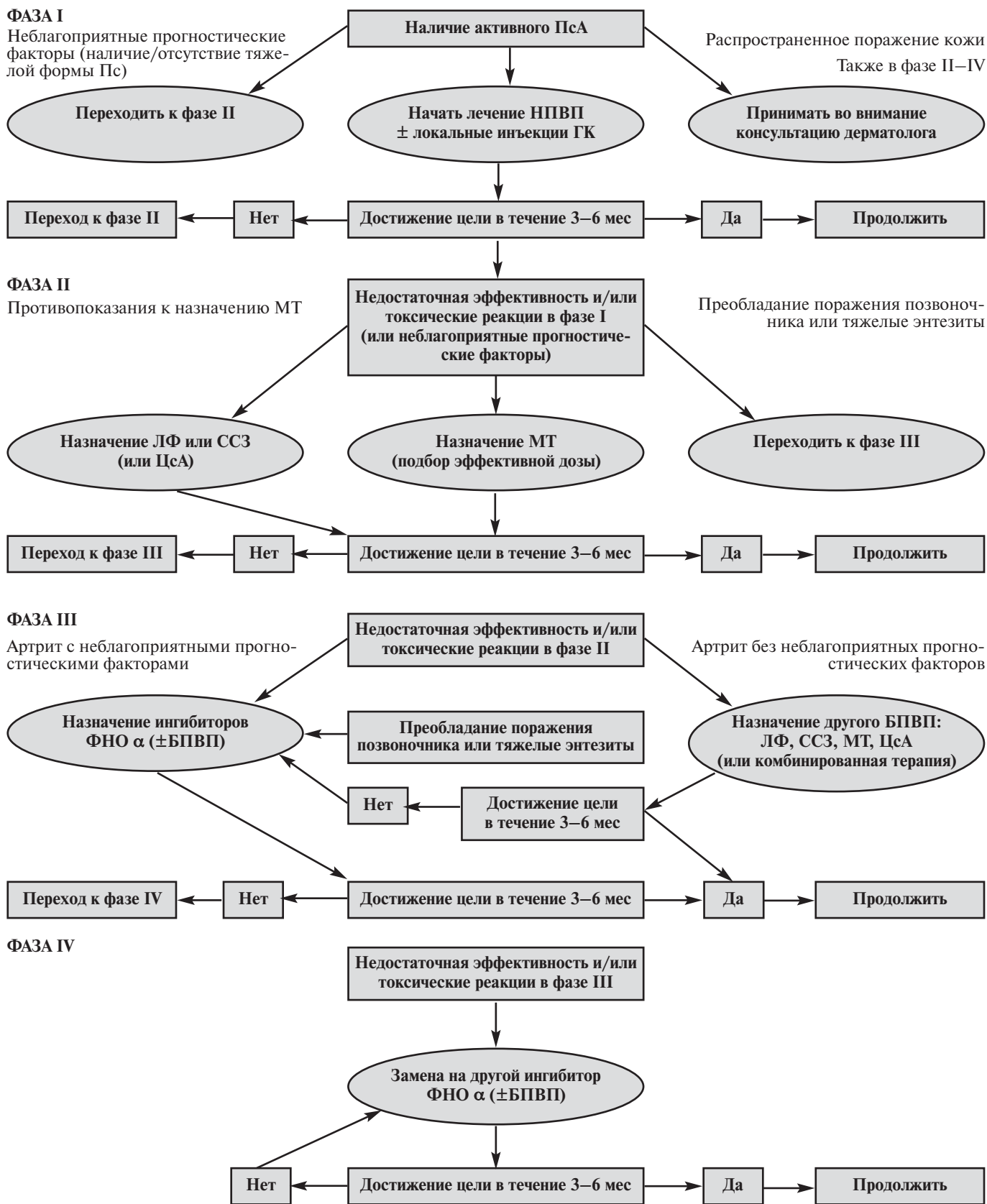
Разнообразие проявлений ПсА и малочисленность рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), не говоря уже о стратегических исследованиях, привели к отсутствию четких, обоснованных с точки зрения доказательной медицины данных об эффективности различных методов терапии при ПсА в отличие от ревматоидного артрита (РА) и других хронических воспалительных заболеваний суставов. Это касается оценки эффективности при ПсА БПВП и ГИБП, особенно ингибиторов ФНО α [1–5, 16–18] (по применению ГИБП разработаны только общие рекомендации [19]). В 2009 г. Группой по изучению и оценке псориаза и псориазического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) предложены рекомендации для лечения ПсА [20, 21], особый акцент в них сделан на кожные проявления Пс и обосновано назначение терапии. Тем не менее врачи нуждаются в кратком и простом для использования руководстве, которое бы содержало сведения об оптимальном применении имеющихся методов лечения и четкую стратегию терапии ПсА.

Объектами изучения и обсуждения сегодня являются эффективность синтетических БПВП при ПсА, роль ГК, комбинированная терапия синтетическими БПВП или БПВП и ГИБП [17–22]. Кроме того, даже оценка активности ПсА находится под пристальным вниманием, тем более что способы этой оценки, применяемые в клинических исследованиях, обычно заимствованы из методов оценки активности и эффективности терапии при РА [23].

НПВП при ПсА

Группа экспертов единодушно подчеркнула, что у большинства больных ПсА препаратами первой линии являются НПВП, хотя данных об их использовании при этой патологии немного [24, 25]. На фоне лечения НПВП наблюдается улучшение суставного синдрома ПсА, но эти препараты не оказывают влияния на Пс. При назначении НПВП следует учитывать вероятность развития сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений [26–28]. Кроме того, не всегда состояние больного требует терапии НПВП, так как у некоторых пациентов наблюдается хороший эффект при лечении простыми анальгетиками. Учитывая потенциальную токсичность НПВП, авторы рекомендаций предлагают использовать эти препараты в самых низких дозах и максимально короткое время. При ПсА эффективны как неселективные, так и селективные ингибиторы ЦОГ 2, а исследования, подтверждающие возможность ухудшения кожного процесса на фоне терапии НПВП, не проводились.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ



Рекомендации EULAR по лечению ПсА

Терапия синтетическими БПВП

Существует незначительное число клинических исследований, на основании которых можно принять решение о начале лечения БПВП. Кого нужно лечить БПВП? Когда следует начинать терапию БПВП? Для ответа на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования. Основываясь на прогностических факторах, описанных в литературе, группа экспертов указала, что БПВП назначают пациентам с высокой активностью заболевания и потенциально неблагоприятным прогнозом течения ПсА. Активность заболевания определяется при наличии ≥ 1 болезненного и воспаленного сустава, и/или болезненных точек (энтезит), и/или дактилита, и/или боли в спине воспалительного характера; для начала лечения БПВП учитывается только наличие поражения суставов. Факторами неблагоприятного прогноза течения ПсА считаются: наличие ≥ 5 воспаленных суставов, повышение уровня острофазовых показателей, рентгенологические признаки прогрессирующего деструктивного поражения суставов, применение ГК, снижение функциональной способности и качества жизни больного [29].

Как и при РА, позднее начало терапии БПВП при ПсА может привести к ухудшению состояния больного [30]. Если у больного сохраняется активный ПсА, несмотря на лечение НПВП, то рекомендуется назначить ему синтетический БПВП, причем на «ранней стадии» артрита. Так как термин «ранний» не был ранее определен, согласно общим представлениям, артрит считается ранним при длительности воспаления суставов от нескольких недель до 1 года. Что касается выбора БПВП, экспертами учитывались накопленные сведения об эффективности различных препаратов этой группы, но не было сравнительных исследований. Исходя из анализа данных литературы, эксперты рекомендовали метотрексат (МТ) как препарат выбора среди БПВП. Это решение основано, в частности, на данных об эффективности МТ при ПсА и других воспалительных заболеваниях суставов, широком терапевтическом диапазоне доз, наличии различных способов применения (внутрь, парентерально) [31–33]. Согласно данным исследований, ни один из БПВП не продемонстрировал эффективное влияние на энтезит и воспалительный процесс в позвоночнике.

При лечении МТ необходимо проводить подбор эффективной дозы. Наиболее эффективная доза МТ при ПсА не определена, тем не менее установлено, что при РА доза 25 мг в неделю эффективнее, чем более низкие дозы [34]. Другими препаратами, которые также оказывали положительное воздействие при ПсА, являются сульфасалазин (ССЗ), лефлуномид (ЛФ) и циклоспорин А (ЦсА). Однако длительное применение ЦсА сопровождается развитием побочных реакций [35, 36]. Существуют указания на эффективность при ПсА солей золота и азатиоприна, хотя для этих препаратов уровень доказательности довольно низок. По имеющимся данным, терапия БПВП при ПсА не способна замедлить деструктивные процессы в суставах. Эффективна комбинированная терапия различными БПВП имеет низкий уровень доказательности и нуждается в более глубоком изучении [37, 38].

Учитывая вероятность развития гепатотоксических реакций у больных ПсА, принимающих МТ или ЛФ, особенно у лиц, регулярно употребляющих алкоголь, страдающих ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и неалкогольным стеатозом печени, а также у получающих сопутст-

вующую терапию другими потенциально гепатотоксичными препаратами (например, статинами), следует регулярно контролировать уровень печеночных трансаминаз, а некоторым больным рекомендуется проведение биопсии печени [39].

Выбор БПВП при наличии клинически значимого Пс

Некоторые БПВП способны положительно влиять на Пс, особенно МТ, ЦсА, ЛФ и ССЗ [40]. В клинических исследованиях тяжесть Пс принято оценивать с помощью индекса распространенности и тяжести Пс – PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Учитывается и процент поражения поверхности тела при Пс, что тоже, безусловно, является индикатором его тяжести. В некоторых случаях Пс может быть ограниченным, но при этом он значительно ухудшает качество жизни больного (например, Пс на лице, руках, гениталиях). При наличии у больного Пс умеренной и тяжелой степени тяжести по оценке дерматолога эксперты рекомендуют начать лечение БПВП.

Локальные и системные ГК

Инъекции ГК применяются как дополнительная терапия при олигоартрите, энтезите или дактилите [41]. Внутрисуставное введение ГК эффективно при моно- и олигоартритах либо при хорошо контролируемом полиартрите. Инъекции ГК могут назначаться при дактилите в область сухожилия или околосухжильные участки и при энтезите, например в область локтевого сустава или в зону ахиллобурсита [42].

Системное назначение ГК может вызвать обострение Пс [43]. Тем не менее в литературе мало сведений (только описания случаев), подтверждающих возможность обострения ПсА при лечении ГК. По данным национальных регистров, ГК широко применяются при ПсА (например, в Германии их получают до 30% таких больных) обычно в низких дозах ($\leq 7,5$ мг/сут) [44], хотя нет доказательных клинических исследований эффективности системной терапии ГК при данном заболевании. Итак, группой экспертов был сделан вывод о том, что системные ГК являются вариантом лечения ПсА, но они должны назначаться с осторожностью, учитывая возможность обострения Пс. Особенно осторожно следует использовать ГК у больных с тяжелым распространенным Пс и/или у тех, кто не принимает БПВП (по мнению эксперта). Следует учитывать, что при ПсА, как и при других хронических заболеваниях, длительное применение ГК может вызвать серьезные нежелательные явления [45], поэтому эти препараты нужно назначать как можно реже. При уменьшении дозы ГК возможно обострение Пс. Важно, чтобы лечение ГК было безопасным, и это подчеркивается в рекомендациях.

Ингибиторы ФНО α

В случаях когда лечение БПВП неэффективно или плохо переносится, рекомендуется назначать ингибиторы ФНО α . Лечение считается неэффективным, если в течение длительного времени (обычно 3–6 мес) активность заболевания не становится низкой. Возможно проведение терапии ингибиторами ФНО α (с или без БПВП), если сохраняется активный ПсА, т. е. при наличии воспаленных суставов и/или по крайней мере умеренной активности заболевания, и/или снижении функциональных возможностей или качества жизни больного. Однако определение активности ПсА остается предметом изучения и обсуждения и является частью программы исследований ПсА.

При применении ингибиторов ФНО α , например адалиумаба, этанерцепта, голимумаба и инфликсимаба, у больных ПсА наблюдаются положительная динамика кож-

ного и суставного синдромов, а также замедление деструктивных процессов, что подтверждается данными рентгенологического исследования [46]. Нет сведений о различиях в эффективности указанных ингибиторов ФНО α при ПсА, как нет и точного метода сравнения. Результаты исследования убеждают в том, что влияние этанерцепта на распространённый Пс несколько ниже, чем других препаратов этой группы [2]. При сравнении эффективности лечения устекинумабом и этанерцептом у больных Пс лучшие результаты получены после 12 нед терапии устекинумабом [47].

При ПсА оценивалась эффективность и других ГИБП, но это были слишком малочисленные исследования (устекинумаб, ритуксимаб, абатасепт, тоцилизумаб) и/или наблюдался слишком низкий уровень ответа на терапию (алефасепт), чтобы рекомендовать эти препараты для лечения данного заболевания [48].

В настоящее время нет информации, доказывающей превосходство комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и БПВП перед монотерапией ингибиторами ФНО α [3, 5, 48]. Примечательно, что во всех исследованиях эффективности и безопасности ингибиторов ФНО α использование МТ было возможно, но необязательно, и примерно половина пациентов в этих исследованиях принимали ингибиторы ФНО α в виде монотерапии. Проведено сравнение данных, полученных у пациентов, принимающих или не принимающих МТ [49], но эта информация нуждается в дальнейшем изучении. При наличии энтезита и поражения позвоночника лечение ингибиторами ФНО α оказалось высокоэффективным и включено в рекомендации.

Безопасность применения этого класса препаратов при ПсА изучена меньше, чем при РА [50–52]. Выявлен, как и при других заболеваниях, повышенный риск инфекционных осложнений. При принятии решения о назначении того или иного ингибитора ФНО α , помимо учета противопоказаний к такой терапии, следует принимать во внимание соотношение потенциальной пользы лечения, риска развития осложнений и стоимости терапии.

Энтезит и/или дактилит и ингибиторы ФНО α

Если в клинической картине у больных ПсА доминируют энтезит и дактилит и неэффективны локальная терапия и НПВП, рекомендуется начинать лечение ГИБП без предварительного назначения БПВП, так как терапия ингибиторами ФНО α дает в этих случаях хороший результат. Оценить активность энтезита непросто, так как не существует определения его активности, поэтому эксперты предлагают сконцентрировать внимание на качестве жизни больного. Следовательно, при лечении энтезита/дактилита врачи должны применять клиническую оценку, добиваясь улучшения физических возможностей и качества жизни больного, которые могут быть значительно снижены. Эксперты, конечно, не предлагают во всех подобных случаях назначать ингибиторы ФНО α , у части больных это может быть ошибкой.

Поражение позвоночника и ингибиторы ФНО α

У больных ПсА с изолированным или преимущественным поражением позвоночника (таким же, как при анкилозирующем спондилите) ингибиторы ФНО α могут быть рекомендованы без предшествующей терапии БПВП. Такой вывод основан на данных о лечении анкилозирующего спондилита [53]. Активность заболевания в этом случае оценивается с помощью индекса BASDAI (Bath Ankylosing

Spondylitis Disease Activity Index), активность считается высокой, если индекс >4 баллов [54, 55].

Переключение на другой ингибитор ФНО α

Замена одного ингибитора ФНО α другим возможна, что обосновывается данными исследований, в которых показано положительное влияние другого ингибитора ФНО α при ПсА [56, 57]. Этот вывод сделан также на основе информации об эффективности перехода на другой ингибитор ФНО α при РА. Сегодня нет РКИ, в которых бы сравнивалась эффективность перехода на тот или иной ингибитор ФНО α , и, следовательно, невозможно определить предпочтительный препарат.

Сопутствующие заболевания и безопасность лечения

Лечение больных ПсА должно проводиться в соответствии с клиническими проявлениями заболевания (артрит периферических суставов, поражение кожи, позвоночника, энтезит и дактилит), результатами обследования и факторами неблагоприятного прогноза; также необходимо учитывать общий клинический статус пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания, принимаемые медикаменты и психосоциальные факторы). При выборе того или иного вида лечения нужно учитывать его эффективность, безопасность и стоимость.

Рекомендации по лечению ПсА отражают баланс эффективности и безопасности БПВП и ГИБП. Врачи должны знать о рисках при назначении того или иного препарата и использовать информацию, указанную в инструкции по его применению. В целом следует принимать во внимание особо отмеченные в рекомендациях гепатотоксичность МТ и риск развития инфекций при лечении ГИБП. При ПсА указано наличие риска развития сердечно-сосудистой патологии, причем заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются у больных ПсА чаще, чем в популяции [58]. На течение заболевания и переносимость лечения влияют потребление алкоголя, СД 2-го типа, ожирение и стеатогепатоз.

Таким образом, в рекомендациях по лечению больных ПсА особое внимание уделено поражению опорно-двигательного аппарата, методам оценки активности ПсА, эффективности и безопасности лекарственных средств. Важно отметить, что доказательство эффективности терапии ПсА имелось для трех БПВП (МТ, ЛФ и ССЗ) и четырех ингибиторов ФНО α (адалimumаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб). Другие БПВП упомянуты в тексте, так как сведений об их эффективности было недостаточно либо их токсичность оказалась выше, а эффективность ниже, чем у других препаратов этой группы.

Указано, что цель терапии ПсА – достижение ремиссии заболевания, а если ремиссия не наступила, то нужно стремиться по крайней мере к снижению активности заболевания, как при лечении РА. Более того, учитывая, что ГИБП способны прервать прогрессирование болезни, замедлить деструктивные процессы в суставах, достижение таких результатов также является целью лечения.

Особое место отведено лечению ГК. Хотя существует риск обострения Пс при системном назначении ГК и особенно при их отмене, подтверждающей это информации не найдено. Как отметили эксперты, опыт ревматологов и дерматологов может отличаться, возможно, из-за того, что они лечат различные формы ПсА. В самом деле, эксперты не наблюдали у пациентов обострения Пс на фоне лечения ГК, а

имеющиеся данные указывают на то, что ГК в низких дозах широко используются при ПсА.

Настоящие рекомендации EULAR по лечению ПсА по сравнению с рекомендациями GRAPPA менее сложные и, следовательно, более легкие для использования; они охватывают дополнительные аспекты лекарственной терапии, а также ее стратегию и цели. На рисунке представлены самые важные этапы лечения.

В рекомендациях не рассматривались начальная стадия ПсА и Пс с болью в суставах, а также случаи, когда не установлен точный диагноз ПсА; не уделялось внимания использованию наружного лечения (НПВП или ГК), а также немедикаментозных методов, хотя, как отметили эксперты, они являются важным компонентом терапии ПсА.

Первым ингибитором ФНО α , который начали применять в нашей стране для лечения Пс и ПсА, был инфликсимаб (Ремикейд®). В 2009 г. в отечественной литературе опубликованы результаты терапии ПсА инфликсимабом, при этом отмечена его высокая эффективность [59]. Инфликсимаб оказывает быстрое действие: уже на следующий день после 1-й инфузии препарата наблюдалось существенное уменьшение интенсивности боли в суставах и продолжительности утренней скованности, а также числа болезненных и воспаленных суставов, что позволяло у некоторых больных полностью отменить НПВП. Эффективность лечения ассоциировалась с длительностью антицитокиновой терапии. Интересно, что значительный эффект отмечен и у больных, ранее безуспешно получавших другое лечение, включая БПВП.

Авторы пришли к выводу, что инфликсимаб (Ремикейд®) при ПсА обладает высокой терапевтической активностью как при краткосрочном, так и при длительном применении. Терапия этим препаратом позволяет контролировать течение основных синдромов ПсА, активно подавлять воспалительный процесс в суставах, позвоночнике, энтезисах, коже и ногтевых пластинках. Инфликсимаб существенно уменьшает число активно воспаленных суставов, способствует обратному развитию дактилита и энтезита, нормализует функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, снижает уровень СРБ. Он способствует выраженному уменьшению распространенности Пс, а также быстрому прерыванию прогрессирующей стадии дерматоза. Инфликсимаб позволяет остановить или существенно замедлить рентгенологическое прогрессирование ПсА.

Прогресс в изучении патогенеза ПсА и создание новых лекарственных средств могут изменить и стратегию терапии заболевания. Не исключено, что нынешние рекомендации EULAR [60] по ведению больных ПсА будут пересмотрены уже через 2–5 лет. Этот по-настоящему международный документ будет важным подспорьем для врачей при лечении больных ПсА, хотя не все препараты, указанные в рекомендациях, повсеместно доступны. Помимо врачей, документ ориентирован также на больных ПсА, которые должны иметь представление о современных стратегиях и возможностях лечения. Наконец, цель рекомендаций – проинформировать и государственные органы, социальные и другие службы о возможностях и достижениях в лечении ПсА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kavanaugh A., Antoni C.E., Gladman D. et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1038–43.
2. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J. et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385–90.
3. Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–7.
4. Kaltwasser J.P., 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;50:1939–50.
5. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3279–89.
6. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2009;60:976–86.
7. Mease P.J., Gladman D.D., Keystone E.C. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:1638–45.
8. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451–85.
9. Jones G., Crotty M., Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD000212.
10. Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A. et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633–40.
11. Peeters A.J., Dijkmans B.A., van der Schroeff J.G. Fumaric acid therapy for psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Rheum* 1992;31:502–4.
12. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114–35.
13. Wright V., Moll J.M. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1971;21:627–32.
14. Van den Bosch F., Cryssen B.V., Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies, including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:354–8.
15. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthr Rheum* 1999;42:1080–6.
16. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthr Rheum* 2005;52:1227–36.
17. Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T. 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;56:476–88.
18. Gladman D.D., Mease P.J., Cifaldi M.A. et al. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:163–8.
19. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 1):i2–29.
20. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387–94.
21. Kavanaugh A.F., Ritchlin C.T. Systematic

- review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheum* 2006;33:1417–21.
22. Fraser A.D., van Kuijk A.W., Westhovens R. et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859–64.
23. Gladman D.D., Mease P.J., Healy P. et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheum* 2007;34:1159–66.
24. Kivitz A.J., Espinoza L.R., Sherrer Y.R. et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Sem Arthr Rheum* 2007;37:164–73.
25. Sarzi-Puttini P., Santandrea S., Boccassini L. et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheum* 2001;19(1 Suppl. 2):S17–20.
26. Borer J.S., Simon L.S. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthr Res Ther* 2005;7(Suppl. 4):S14–22.
27. Latimer N., Lord J., Grant R.L. et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009;339:b2538.
28. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007;370:2138–51.
29. Gladman D.D., Farewell V.T. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheum* 1999;26:2409–13.
30. Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446–51.
31. Scarpa R., Peluso R., Atteno M. et al. The effectiveness of a traditional therapeutic approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheum* 2008;27:823–6.
32. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T. et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671–6.
33. Black R.L., O'Brien W.M., Vanscott E.J. et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743–7.
34. Visser K., van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–9.
35. Gupta A.K., Grober J.S., Hamilton T.A. et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheum* 1995;22:894–8.
36. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I. et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheum* 2001;28:2274–82.
37. Clark C.M., Kirby B., Morris A.D. et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279–82.
38. Helliwell P.S., Taylor W.J. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheum* 2008;35:472–6.
39. Rosenberg P., Urwitz H., Johannesson A. et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111–18.
40. Heydendael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C. et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658–65.
41. Eder L., Chandran V., Ueng J. et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1367–73.
42. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387–94.
43. Fredriksson T., Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238–44.
44. Zink A., Thiele K., Huscher D. et al. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheum* 2006;33:86–90.
45. Hoes J.N., Jacobs J.W., Verstappen S.M. et al. A diverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1833–8.
46. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthr Rheum* 2005;52:1227–36.
47. Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P. et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118–28.
48. Ash Z. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):319–26.
49. Heiberg M.S., Koldingsnes W., Mikkelsen K. et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthr Rheum* 2008;59:234–40.
50. Mease P.J., Ory P., Sharp J.T. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68:702–9.
51. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheum* 2006;33:712–21.
52. Antoni C.E., Kavanaugh A., van der Heijde D. et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheum* 2008;35:869–76.
53. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442–52.
54. Braun J., Davis J., Dougados M. et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.
55. Braun J., Pham T., Sieper J. et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817–24.
56. Gomez-Reino J.J., Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthr Res Ther* 2006;8:R29.
57. Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthr Res Ther* 2009;11:R52.
58. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:718–23.
59. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л., Барскова В.Г. и др. Терапия псориазического артрита инфликсимабом. *Совр ревматол* 2009;1:29–35.
60. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12.