

Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита

Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т., Антоненко Д.В., Смирнова А.С.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина
84404, Украина, Донецкая область, г. Красный Лиман, ул. Кирова, 27

Обзор посвящен современным фармакологическим подходам к лечению псориатического артрита (ПсА). Приведены данные о распространенности псориаза и псориатического поражения суставов, нередко являющегося причиной ранней инвалидизации больных. Подходы к оценке эффективности препаратов даны на основании разработанных и используемых критериев, с учетом стандартизированной оценки динамики суставного поражения ревматических заболеваний и, в частности, ПсА. Представлена краткая информация о механизме действия препаратов, приведены результаты клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность различных лекарственных средств при ПсА. Обзор охватывает опыт применения нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид, сульфасалазин), а также перспективную группу генно-инженерных биологических препаратов. Особое внимание уделено результатам применения ингибиторов фактора некроза опухоли (этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, адалимумаб), ингибиторов интерлейкинов (устекинумаб, бродалумаб) и ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (апремиласт).

Ключевые слова: псориатический артрит; лечение; метотрексат; лефлуномид; этанерцепт; инфликсимаб; адалимумаб; устекинумаб; апремиласт.

Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин; taradin@inbox.ru

Для ссылки: Тарадин ГГ, Ватутин НТ, Антоненко ДВ, Смирнова АС. Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита (обзор литературы). Современная ревматология. 2015;9(4):83-91.

Current views on the pharmacotherapy of psoriatic arthritis

Taradin G.G., Vatutin N.T., Antonenko D.V., Smirnova A.S.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine
27, Kirov St., Krasnyi Liman, Donetsk Region 84404, Ukraine

The review deals with current pharmacological approaches to treating psoriatic arthritis (PsA). It gives data on the prevalence of psoriasis and psoriatic joint injury that is a common cause of early patient disability. Approaches to evaluating the efficacy of drugs are given on the basis of developed and used criteria with regard to the standardized assessment of the dynamics of joint injury in rheumatic diseases and PSA in particular. The review gives brief information on the mechanism of drug actions and the results of clinical trials evaluating the efficacy and safety of different medicaments in PsA. It also covers the experience in using nonsteroidal antiinflammatory drugs, glucocorticoids, synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, cyclosporine, leflunomide, sulfasalazine), and also a promising group of biologicals. Particular emphasis is placed on the results of using tumor necrosis factor inhibitors (etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, adalimumab), interleukin inhibitors (ustekinumab, brodalumab), and phosphodiesterase 4 inhibitors (apremilast).

Keywords: psoriatic arthritis; treatment; methotrexate; leflunomide; etanercept; infliximab; adalimumab; ustekinumab; apremilast.

Contact: Gennady Gennadyevich Taradin; taradin@inbox.ru

For reference: Taradin GG, Vatutin NT, Antonenko DV, Smirnova AS. Current views on the pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):83-91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-83-91>

Псориатический артрит (ПсА) представляет собой хроническое серонегативное воспалительное заболевание суставов, ассоциирующееся с кожным псориазом [1–3]. Диагностика ПсА нередко затруднена вследствие того, что у части больных преобладают не классические признаки «истинного артрита», а проявления вертебрального поражения, тендинита, энтезита или дактилита. При этом, если псориатическая природа суставного процесса не диагностируется своевременно, то, соответственно, не предпринимаются адекватные мероприятия по лечению больного, что приводит к прогрессирующему поражению суставов и ранней инвалидизации.

Считается, что псориазом страдает примерно от 0,3 до 4,8% населения [4, 5]. Среди больных псориазом диапазон распространения ПсА достаточно широк: по сообщениям разных авторов, он варьирует от 5 до 30% [6, 7]. Рандомизированный телефонный опрос 27 220 жителей США выявил, что в общей популяции встречаемость ПсА составила 0,25%, а среди больных, страдающих псориазом, – 11% [8]. В 2009 г. в Германии проведено обследование 1511 пациентов с бляшечной формой псориаза, выявившее наличие ПсА у 20,6% больных, при этом лишь в 3% случаев суставная патология была диагностирована впервые [9].

До настоящего времени вопрос эффективного и безопасного лечения ПсА остается открытым. Определенную роль в этом играет неясность этиопатогенетических механизмов артрита. В лечении ПсА препаратом первой линии длительное время считался метотрексат (МТ), однако в свете недавних исследований его эффективность стала оспариваться. К тому же появляется все больше сведений о его серьезных нежелательных реакциях (НР). В связи с этим проводятся исследования, направленные на изучение особенностей патогенеза ПсА, позволяющие выяснить возможности разработки таргетной терапии. На основании полученных результатов можно с оптимизмом смотреть на возможность внедрения в широкую клиническую практику и так называемых биологических препаратов, уже сейчас занимающих важное место в лечении ПсА.

Настоящий обзор посвящен современным подходам к фармакотерапии ПсА на основе анализа последних исследований. Представлены данные об эффективности и безопасности основных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при этом заболевании.

Критерии оценки эффективности режимов лечения

Подходы к оценке воздействия на суставной процесс при псориазе сформировались главным образом в течение последнего десятилетия; это было продиктовано необходимостью разработки достоверных критериев мониторинга заболевания при серьезных клинических исследованиях. Этот подход обоснован растущим интересом к принципу целевого лечения при ведении больных ревматическими заболеваниями. Иными словами, целью лечения любого хронического воспалительного заболевания становится достижение минимальной активности или полной его ремиссии и минимизации повреждения органа или системы, что в свою очередь требует количественной оценки степени тяжести патологического процесса с помощью достоверных показателей [10].

Традиционно активность псориатического процесса оценивается по PASI (Psoriasis Area and Severity Index), а для объективизации эффективности терапии ПсА наиболее приемлемыми являются Критерии ответа псориатического артрита (The Psoriatic Arthritis Response Criteria – PSARC) и критерии Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) [10–12]. Боль в суставах и активность ПсА оцениваются больным и врачом с помощью 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [13].

В соответствии с критериями оценки PSARC улучшение должно быть достигнуто по крайней мере по 2 из 4 показателей, при этом один из них – число болезненных суставов (ЧБС, из 68) или число припухших суставов (ЧПС, из 66) – должен уменьшиться как минимум на 30%. Оценка активности заболевания врачом и больным должна снизиться не менее чем на 1 единицу по 5-балльной шкале Likert. Более того, не должно быть ухудшения ни по одному из 4 показателей.

Критерии ACR20/50/70 изначально разработаны для оценки эффекта терапии при ревматоидном артрите. Обозначения «ACR20», «ACR50» и «ACR70» подразумевают снижение ЧБС и ЧПС на 20, 50 и 70% соответственно, а также снижение на соответствующий уровень по крайней мере 3 из 5 признаков [13]:

1) суставной боли (по субъективной оценке пациента по ВАШ);

2) активности заболевания (по мнению пациента по ВАШ);

3) активности заболевания (по мнению врача по ВАШ);

4) HAQ-DI (опросник оценки здоровья и индекса инвалидизации);

5) величины острофазовых показателей (по лабораторным тестам – СОЭ и/или СРБ).

Оценка минимальной активности заболевания проводится с помощью метода, предложенного в 2010 г. L. Coates и соавт. [14]. Для констатации минимальной активности заболевания при ПсА требуется достижение по крайней мере 5 из следующих 7 критериев: ЧБС (0–68) ≤ 1 ; ЧПС (0–66) ≤ 1 ; PASI ≤ 1 ; площадь кожного псориаза $\leq 3\%$ площади поверхности тела (BSA); оценка суставной боли пациентом по ВАШ ≤ 15 мм; общая оценка больным активности заболевания ≤ 20 мм; HAQ (0–3) $\leq 0,5$ и число болезненных энтезисов ≤ 1 (0–13 по индексу MASES) [14, 15].

Для анализа динамики радиографических изменений в суставах широко применяется модифицированный индекс Шарпа. При субъективной или врачебной оценке состояния больного используется также определение индекса активности заболевания – DAS28, рассчитываемого при заполнении анкеты в письменном или онлайн-режиме с учетом типа, числа пораженных суставов, наличия их отечности и болезненности [12].

Общие принципы лечения ПсА

За последние годы лечение ПсА существенно изменилось, несмотря на отсутствие достаточной информации об этиологии и четкого понимания патогенеза заболевания. Вместе с тем предположение, что провоспалительные цитокины могут играть важную патогенетическую роль в развитии и прогрессировании артрита, привело к поиску новых терапевтических методов. Хотя псориатическое поражение кожи и суставов имеет много общих патогенетических аспектов, сами тонкие механизмы, приводящие к их проявлениям, могут различаться, подтверждением чего служат нередкие различия в эффективности разных методов лечения кожных и суставных поражений. ПсА сам по себе является гетерогенным процессом по широкому спектру фенотипических проявлений вовлеченности суставов и видам внесуставной патологии (дактилит, энтезит) [16].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что эффективная терапия уменьшает не только выраженность болевых ощущений и отечность тканей у больных ПсА, но и прогрессирование повреждения суставов. В связи с этим при подозрении на наличие у больного такого артрита необходима своевременная консультация ревматолога. Обычно ведение больного ПсА представляет комплексную задачу, включающую полноценную ревматологическую и дерматологическую помощь, реабилитационную терапию, физиотерапевтическое лечение и психотерапию [3].

Лекарственная терапия ПсА предполагает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК), БПВП, включая небиологические и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Из числа БПВП при лечении ПсА используются, в частности, МТ, сульфасалазин (СУЛЬФ), циклоспорин (ЦС) и др. [17]. ГИБП представлены ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина

(ИЛ)12/17/23 и селективными ингибиторами фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) [4, 5, 16–19].

НПВП. На практике НПВП обычно назначаются в качестве начальной терапии, но ограниченное количество контролируемых исследований пока не позволяет говорить об их эффективности в предупреждении прогрессирования суставного поражения [16]. Из препаратов этой группы чаще других используются индометацин, нимесулид, ацетамин, диклофенак и целекоксиб, причем их влияние на клинические проявления ПсА примерно одинаково [20].

На фоне использования нимесулида в дозах 200 и 400 мг/сут отмечены существенное улучшение общего самочувствия, а также уменьшение боли, утренней скованности, индексов болезненности и отечности суставов к концу 4-й недели лечения [21]. Результаты 12-недельного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования целекоксиба при активном ПсА также свидетельствуют об уменьшении симптомов артрита на фоне терапии уже к концу 2-й недели, причем одинаковым при назначении двух доз (200 и 400 мг) [22].

В целом НПВП имеют преимущество в сравнении с группой плацебо (ПЛ) при оценке болезненности и отечности суставов, однако они не оказывают влияния на кожные проявления псориаза (оцениваемые по шкале PASI) и СОЭ. Имеются даже сообщения об усугублении кожных проявлений при применении неселективных и селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 [23].

Несмотря на предположение об отсутствии модифицирующего действия НПВП на заболевание, согласно мнению экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), их следует использовать в качестве средств первой линии, хотя подчеркивается, что «данные в отношении применения НПВП при ПсА слишком ограничены» [16]. Безусловно, при их использовании следует также учитывать и риск сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений. В связи с этим при ПсА эксперты советуют назначать минимальные дозы НПВП и на короткий срок [16].

ГК. Внутрисуставные инъекции ГК могут использоваться в качестве дополнительной терапии при локализованном процессе (олигоартрит, энтезит или дактилит). Следует остерегаться применения системных стероидов, так как имеются сообщения о рецидивах обострений кожных проявлений псориаза на фоне их приема. По информации Национальной базы данных Германии, на практике системные ГК в малых дозах ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон) используются при лечении ПсА почти у 30% больных, однако пока не получено доказательств их эффективности при этом заболевании на основании серьезных клинических исследований [16, 20]. Тем не менее рабочая группа EULAR считает возможным осторожное применение системных ГК при ПсА, учитывая вероятность кожных обострений и высокий риск НР [16]. Видимо, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности системных ГК на основании результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ).

БПВП. После НПВП МТ (в инъекционной и таблетированной формах) является, пожалуй, самым популярным препаратом при лечении ПсА. Так, в исследовании, в

котором использовались классификационные критерии CASPAR для ПсА, из группы БПВП МТ лидировал по частоте назначения (у 39% больных) как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [24].

Наиболее крупным контролируемым исследованием, посвященным оценке МТ при лечении ПсА, является МІРА (Methotrexate In Psoriatic Arthritis), проведенное в Великобритании и некоторых странах Европы [25]. В исследование продолжительностью 5 лет был включен 221 больной ПсА; пациенты были распределены на две группы: получавшие МТ и ПЛ (109 и 112 больных соответственно). В группах не было статистически значимых различий по критериям PSARC, PASI75, СОЭ, уровню СРБ, интенсивности боли (по ВАШ) и индексу HAQ-DI. Статистические различия были отмечены в общей оценке состояния больным и врачом и среднем индексе PASI, хотя логистический регрессионный анализ не выявил существенных различий в обеих группах. Авторы исследования делают вывод, что МТ не уменьшает выраженность синовита и, таким образом, не относится к БПВП при ПсА, а обладает «пограничными» симптом-модифицирующими свойствами.

A. Baranaukaite и соавт. [26] провели в России открытое РКИ, сравнивающее эффективность монотерапии МТ и его комбинации с инфликсимабом (ИНФ) у 115 больных ПсА с продолжительностью заболевания 2,8–3,7 года. Спустя 16 нед лечения ответ, оцениваемый по ACR20, был достигнут в 86,3% случаев в группе получавших МТ и ИНФ и в 66,7% случаев при монотерапии МТ ($p=0,021$). Существенные различия выявлены при оценке результатов по индексу ACR50 и ACR70: улучшение клинической картины в группе с комбинацией препаратов отмечено у 72,5 и 49% больных соответственно, в то время как среди пациентов, принимавших исключительно МТ, эти показатели были ниже и составили 39,6 и 18,8%.

В недавнем анализе результатов восьми нерандомизированных исследований применения МТ при ПсА A. Seronis и A. Kavanaugh [27] пришли к выводу, что на фоне приема этого препарата у больных отмечаются улучшение со стороны пораженных кожи и суставов (уменьшение боли, утренней скованности), а также снижение уровня острофазовых показателей, и это подтверждает мнение, что имеется подгруппа больных, четко отвечающих на лечение МТ.

Проведенные контролируемые исследования терапии МТ при ПсА не представили убедительных данных о его эффективности, тем не менее был отмечен положительный результат по ряду клинических критериев. В частности, на фоне приема МТ практически всегда наблюдался умеренный эффект при кожных проявлениях псориазического процесса. Однако в настоящий момент отсутствуют убедительные доказательства влияния этого препарата на энтезит, дактилит и спондилит. Считается оправданным назначение МТ в комбинации с ингибиторами ФНО α , хотя остается не ясным, является ли при этом благоприятный эффект следствием прямого действия МТ или косвенного, посредством ингибирования образования анти-тел, вызванного введением ГИБП [24].

Из-за риска токсического поражения печени при терапии МТ у больных следует тщательно мониторировать уровень трансаминаз, особенно у употребляющих алкоголь, страдающих ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, не-

алкогольным стеатогепатитом, а также при сопутствующем лечении потенциально гепатотоксичными препаратами. Кроме изменений со стороны печени, наиболее серьезными осложнениями терапии МТ являются миелосупрессия, поражение почек, нервной системы и фиброз легких [28].

СУЛЬФ. Точный механизм действия препарата до конца не известен; предполагается, что он избирательно накапливается в соединительной ткани кишечника с высвобождением, в частности, 5-аминосалициловой кислоты, обладающей противовоспалительной активностью [29].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании на протяжении 8 нед изучалась эффективность СУЛЬФ: 10 пациентов получали препарат, 14 — ПЛ. В ходе исследования у пациентов, получавших СУЛЬФ, отмечались улучшение со стороны суставов, общего состояния, уменьшение утренней скованности и выраженности кожных проявлений [30].

К настоящему времени проведено 7 РКИ, посвященных оценке монотерапии СУЛЬФ по сравнению с ПЛ, симптоматическим лечением НПВП, анальгетиками или преднизолоном (≤ 5 мг/сут) [20]. Выполнены также открытое исследование и исследование «случай-контроль». В целом СУЛЬФ был эффективен при лечении периферического артрита и поражения позвоночника, а также оказывал благоприятное действие на кожные проявления псориаза. В некоторых исследованиях не выявлено существенной разницы между СУЛЬФ и ПЛ при лечении дактилита и энтезита. По результатам небольшого исследования «случай-контроль», лечение СУЛЬФ не способствовало предупреждению рентгенологического прогрессирования заболевания.

Примерно у 1/3 больных, принимавших СУЛЬФ, отмечались НР, в частности нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея), головная боль, головокружение и повышение уровня печеночных ферментов.

ЦС. Относится к группе иммунодепрессантов, обратимо подавляющих продукцию ИЛ2 и фактора роста Т-клеток, что приводит к угнетению их дифференцировки и пролиферации.

Есть данные, полученные в РКИ, что у больных ПсА ЦС в суточной дозе 3 мг/кг был эффективнее ПЛ и симптоматических препаратов (НПВП, анальгетики и/или преднизолон) при лечении поражения позвоночника и периферических суставов. При этом не получено прямых рентгенологических доказательств уменьшения прогрессирования суставного поражения [20].

В нерандомизированном клиническом исследовании у 170 больных ПсА, ранее рефрактерных к монотерапии МТ, сравнивался эффект ЦС, адалимумаба (АДА) и их комбинации [31]. Одна группа больных получала ЦС (2,5–3,75 мг/кг/сут, $n=57$), вторая — АДА (40 мг/нед, $n=58$), а третья — комбинацию этих препаратов ($n=55$). Спустя год лечения улучшение по оценке PSARC составило 65% в группе ЦС, 85% — в группе АДА и 95% — в группе комбинированной терапии. Ответ по ACR50 был достигнут у 36; 69 и 87% больных соответственно. Таким образом, комбинация ЦС и АДА оказалась эффективным и безопасным методом лечения активного ПсА у больных, ранее рефрактерных к монотерапии МТ.

Наиболее серьезными НР ЦС являются нефротоксичность и артериальная гипертензия [32]. В связи с этим популярность ЦС при лечении ПсА в последнее время стала сни-

жаться из-за необходимости тщательно отслеживать возможность развития этих осложнений, особенно при назначении дозы >3 мг/кг/сут [33]. Пациенты, принимающие ЦС, также подвержены риску возникновения плоскоклеточного рака кожи. При приеме препарата у 15% пациентов наблюдалось повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови и у 3% — гиперхолестеринемия, причем эти изменения в липидном профиле исчезали сразу же после прекращения терапии [17]. Кроме того, лечение ЦС может осложняться головной болью (15% случаев), парестезиями (7%), гипертрихозом (6%) и мышечно-скелетными болями (5%) [17, 34].

Лефлуномид (ЛЕФ). Препарат оказывает антипролиферативный и противовоспалительный эффект за счет действия активного метаболита, ингибирующего фермент дегидрооротат дегидрогеназу.

Недавно опубликованы результаты проспективного мультицентрового исследования клинической эффективности ЛЕФ у 514 больных ПсА [35]. Состояние больных оценивали перед лечением, спустя 12 и 24 нед. Терапия ЛЕФ привела к положительному ответу по критериям PSARC у 80% больных после 12 нед лечения и у 86% спустя 24 нед. Примечательно, что ЛЕФ был эффективен даже у пациентов с длительным течением заболевания, рефрактерных к другим БПВП, а степень улучшения была сравнима вне зависимости от того, получали ли они ранее БПВП. В дополнение к существенной положительной динамике периферического артрита лечение ЛЕФ привело и к значительному улучшению общего состояния, включая уменьшение слабости, болевого синдрома, кожных проявлений, дактилита и поражения ногтей.

Отмечена неплохая переносимость препарата: лишь 12,3% больных были вынуждены прервать терапию, в то время как количество НР при лечении МТ и ингибиторами ФНО α , по данным M.S. Heiberg и соавт. [36], составило соответственно 17,1 и 18,6%. Наиболее частыми НР при лечении ЛЕФ являлись диарея, алопеция, артериальная гипертензия, кожный зуд и повышение уровня печеночных ферментов. Исследователи резюмируют, что ЛЕФ является эффективным препаратом с благоприятным профилем безопасности, способным уменьшать суставные, кожные и другие проявления заболевания, может рассматриваться как средство оптимальной терапии ПсА.

ГИБП. В последние годы эти препараты заняли ведущее место в лечении многочисленных аутоиммунных заболеваний, в том числе ПсА. Появились рекомендации по их применению у пациентов, у которых терапия синтетическими БПВП не дала положительных результатов или вызвала серьезные НР. Считается, что терапию ГИБП следует обсуждать, если предварительное базисное лечение было неэффективным в течение планируемого срока приема лекарственного средства (обычно 3–6 мес) и не была достигнута расчетная минимальная активность заболевания [16].

Этанерцепт (ЭТЦ). Это первый ингибитор ФНО α , одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США в 2002 г. для лечения псориаза и ПсА [7]. Он обладает способностью связываться с растворимыми и трансмембранными молекулами ФНО α и нейтрализовать их. Кроме того, препарат нарушает миграцию нейтрофилов, созревание и миграцию дендритных клеток и Т-лимфоцитов, уменьшая тем самым

системную продукцию провоспалительных цитокинов и последующие их эффекты.

Эффективность ЭТЦ была доказана при лечении ПсА в нескольких краткосрочных (до 24 нед) исследованиях при умеренном и тяжелом течении заболевания [3, 7]. По результатам продленного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, при назначении препарата 169 пациентам в дозе 25 мг 2 раза в неделю сроком до 48 нед критерий ACR20 был достигнут в 64% случаев [37]. По критериям PSARC и PASI уровень клинического улучшения составил 84 и 62% соответственно. Кроме того, по сравнению с группой больных, получавших ПЛ, отмечено замедление рентгенологического прогрессирования суставного поражения. Длительное лечение ЭТЦ больных ПсА приводило к уменьшению рентгенологических признаков прогрессирования суставного поражения.

ЭТЦ хорошо переносится больными даже в течение длительного периода лечения. Из НР изредка отмечаются появление реакции в месте инъекции препарата, инфекционные осложнения, инфаркт миокарда, базальноклеточная карцинома и депрессия [7].

Инфликсимаб (ИНФ). Препарат представляет собой химерные моноклональные антитела (мАТ), которые блокируют растворимые и связанные с цитоплазматической мембраной молекулы ФНО α [4]. При лечении ПсА препарат можно комбинировать с МТ, обычно используется доза 5 мг/кг внутривенно в начале лечения, на 2-й, 6-й неделях, а затем через каждые 8 нед.

Эффективность ИНФ оценивалась в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 200 пациентов с ПсА по критериям ACR20, PSARC, PASI, а также выраженности дактилита и энтезопатии. На 14-й неделе терапии 58% пациентов, получавших ИНФ, и 11% получавших ПЛ достигли критерия ACR20, а по критериям PSARC улучшение отмечено у 77% больных из группы ИНФ и 27% из группы ПЛ. К тому же в этом исследовании выявлено положительное влияние ИНФ на качество жизни пациентов и их физическую активность [38].

В исследовании N. Woolacott и соавт. [39] после 16 нед терапии ИНФ отмечена существенная разница в достижении индексов оценки заболевания по сравнению с группой ПЛ. Так, 65% больных достигли ACR20 (9,6% в группе ПЛ), ACR50 — 46,2% (0%) и ACR70 — 28,8% (0%). Индекс PSARC к концу лечения составил 75%.

Тем не менее FDA полагает, что прием препарата может усугублять сердечную недостаточность у пациентов, страдающих нарушением функции сердца, а также способствовать возникновению туберкулеза, гистоплазмоза, листериоза и пневмоцистоза. Также установлено, что ИНФ вызывает повышение уровня трансаминаз по сравнению с ПЛ. Вместе с тем в исследовании С. Antoni и соавт. [38] после 24 нед лечения больных ПсА ИНФ не отмечено возникновения оппортунистических инфекций, нарушений функции сердца, демиелинизации, аутоиммунных реакций или анафилаксии.

Голимуаб (ГЛМ). Препарат представляет собой человеческие мАТ к ФНО α . В исследовании А. Kavanaugh и соавт. [40] отмечены эффективность и в целом хорошая переносимость ГЛМ, вводимого подкожно каждые 4 нед в течение полугода. К 14-й неделе лечения терапевтический эффект ACR20 был достигнут у 51% больных, получавших препарат

в дозе 50 мг, и у 41% — в дозе 100 мг в сравнении с 9% в группе ПЛ. Значительное улучшение было отмечено также по индексам ACR50 и ACR70 у пациентов, принимавших ГЛМ, по сравнению с группой ПЛ. Различия в изменении самочувствия и клинического статуса в группах больных, принимавших 50 и 100 мг препарата, были незначительными вне зависимости от того, проводилось ли ранее лечение МТ. На фоне терапии ГЛМ у пациентов отмечались существенное улучшение физической активности, качества жизни, связанного со здоровьем, и уменьшение выраженности энтезита.

При изучении профиля безопасности НР отмечены у 65% больных, получавших ГЛМ (59% в группе ПЛ). Из наиболее частых регистрировались назофарингит и инфекция верхних дыхательных путей (у 9% больных). Серьезные осложнения (злокачественные новообразования) выявлены у 2% пациентов (по сравнению с 6% в группе ПЛ): в 2 случаях — базальноклеточная карцинома и в 1 — рак предстательной железы.

Цертолизумаб пэгол (ЦЗП). Пэгилированный Fab-9-фрагмент гуманизированного антитела к ФНО α [18]. Если АДА, ЭТЦ и ИНФ содержат Fc-регион на IgG1, что может приводить к антитело-зависимой, клеточно-опосредованной и комплемент-зависимой цитотоксичности, у ЦЗП, не содержащего Fc-региона, эти виды цитотоксичности отсутствуют.

К настоящему времени опубликованы данные исследования, посвященного изучению эффективности и безопасности ЦЗП у большой группы больных ПсА [41]; 409 пациентов были разделены на три группы: получающие ПЛ, ЦЗП в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед и ЦЗП в дозе 400 мг 1 раз в 4 нед. Спустя 12 нед лечения ответ по ACR20 был существенно выше в группах, получавших препарат в режимах 200 мг 1 раз в 2 нед и 400 мг 1 раз в 4 нед, чем среди пациентов группы ПЛ (58,0 и 51,9% в сравнении с 24,3% соответственно; $p < 0,001$), причем улучшение наблюдалось уже на 1-й неделе терапии. Отмечен также более выраженный положительный эффект по критериям PSARC на 24-й неделе лечения в группах больных, получавших препарат в режиме 200 мг 1 раз в 2 нед и 400 мг 1 раз в 4 нед, чем среди пациентов группы ПЛ (78,3; 77,0 и 33,1% соответственно; $p < 0,001$). Кроме этих результатов, отмечалось улучшение кожных проявлений, энтезита, дактилита и поражения ногтей.

Наиболее частыми НР были диарея (3,6% больных, получавших ЦЗП, в сравнении с 2,9% группы ПЛ) и головная боль (3,6 и 1,5% соответственно). Из распространенных инфекционных осложнений отмечались назофарингит (8,7 и 7,4% соответственно) и инфекции верхних дыхательных путей (7,8 и 5,1% соответственно). В целом большинство НР расценивались как легкие или умеренные. Среди 273 больных, принимавших ЦЗП в течение 24 нед, констатированы два летальных исхода: в одном случае — внезапная смерть вследствие неизвестной причины, в другом — вследствие инфаркта миокарда [41].

Адалимуаб (АДА). Полностью человеческие мАТ, направленные против ФНО α , применяются при лечении иммуноопосредованных заболеваний [42].

Имеются сообщения об эффективности АДА и при ПсА. Так, в частности, к концу 48-й недели терапии препаратом у 151 больного улучшение, оцениваемое по индексам

ACR20/50/70, было отмечено в 56; 44 и 30% случаев соответственно [43]. Кроме того, выявлена положительная динамика показателей рентгенологического поражения суставов по сравнению с группой ПЛ.

Аналогичные результаты получены и в другом исследовании — ADEPT, выполненном P.J. Mease и соавт. [44]. Сообщается, что максимальные показатели ACR20/50/70 были отмечены к 60–72-й неделе терапии АДА, вводимым подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Исследователи отмечают, что АДА обладает клинической и рентгенологической эффективностью вне зависимости от того, получал ли больной ранее МТ [43]. Подчеркиваются хорошая переносимость препарата и низкая частота НР, типичные для всей группы ингибиторов ФНО α . Интересно, что не выявлено клинически значимых различий в частоте и характере НР в первые 48 нед лечения и к концу 104-й недели. Среди наиболее частых НР за 2-летний период наблюдения отмечались инфекции верхних дыхательных путей (в 21,5% случаев), назофарингит (17,4%) и синусит (10,7%) [42, 44].

Устекинумаб (УСТ). Относительно недавно в клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность препаратов, имеющих мишенью р40-субъединицу двух цитокинов ИЛ12 и ИЛ23 — УСТ, бриакинумаба и бродалумаба. Результаты 12-недельной терапии свидетельствуют, что у больных псориазом, получавших УСТ или бриакинумаб, отмечался лучший клинический ответ, чем при лечении ЭТЦ [5]. Вполне вероятно, что эти препараты могут составить конкуренцию ингибиторам ФНО α , если будут доказаны их эффективность и хорошая переносимость в долгосрочном периоде.

Установлено, что ИЛ12, ИЛ17 и ИЛ23 играют основную роль в иммунопатогенезе ПсА, вызывая в свою очередь продукцию провоспалительных цитокинов и ускоряя остеолиз и дегградацию хряща [45].

УСТ представляет собой полностью человеческие мАТ (IgG1k), направленные против субъединицы р40 ИЛ12 и одновременно ИЛ23 [46]. В 2009 г. были опубликованы результаты второй фазы двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого перекрестного исследования УСТ, которые выявили существенное улучшение кожных и суставных проявлений у больных псориазом [47]. Пациенты с активным ПсА были распределены на две группы: 76 из них в первые 4 нед получали УСТ (в среднем в дозе 63 мг), а затем, на 12-й и 16-й неделях, — ПЛ; вторая группа состояла из 70 пациентов, которые получали ПЛ в первые 4 нед и далее — УСТ (63 мг) на 12-й и 16-й неделях.

К 12-й неделе 42,1% больных, получавших УСТ, достигли уровня ответа ACR20 по сравнению с 14,3% в группе ПЛ. Более того, у 50% больных в группе УСТ было отмечено уменьшение выраженности утренней скованности по сравнению с отсутствием эффекта в группе ПЛ. В ходе исследования был сделан вывод, что УСТ способствует уменьшению клинических проявлений ПсА [47].

В 2013 г. на ежегодном собрании Американской ассоциации ревматологов были представлены данные третьей фазы двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности УСТ при лечении ПсА. В исследовании участвовали пациенты с активным ПсА (ЧБС ≥ 5 , ЧПС ≥ 5 , уровень СРБ $\geq 3,0$ мг/л), которые были разделены на три группы: получавшие УСТ в дозе 45 мг (205 больных), в дозе 90 мг (204) и ПЛ (206) [48].

В первой группе на 24-й неделе лечения критерия ACR20 достигли 87 (42,4%) пациентов, во второй группе — 101 (49,5%) пациент по сравнению с 47 (22,8%) больными в группе ПЛ. Положительная динамика сохранялась и на 52-й неделе. На 16-й неделе терапии число пациентов с НР в группах УСТ и ПЛ было одинаково — 171 (41,8%) из 409 в двух группах УСТ, против 86 (40,0%) из 205 в группе ПЛ. Таким образом, в ходе исследования была доказана эффективность УСТ по сравнению с ПЛ, оцениваемая по критериям: ACR20/50/70, DAS28, PASI, HAQ-DI и т. д. [48].

На основании ряда исследований продемонстрировано, что УСТ в целом хорошо переносится больными псориазом и ПсА. Наиболее частыми НР являются инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, фаринголарингеальная боль, повышение уровня креатинфосфокиназы и лимфопения, со стороны нервной системы — головная боль и головокружение. Достаточно редко встречались такие осложнения, как диарея, боль в спине, миалгия и эритема в местах инъекций.

Апремиласт. В настоящее время находятся в разработке низкомолекулярные препараты, направленные на коррекцию альтернативных патогенетических механизмов псориазического процесса, в частности ингибиторы ФДЭ4. Фосфодиэстеразы представляют собой семейство ферментов, которые избирательно гидролизуют и расщепляют циклический аденозина монофосфат (цАМФ). Один из 11 субтипов фосфодиэстеразы, ФДЭ4, широко экспрессирован на многочисленных типах клеток, включая клетки гемопоэтического ряда, нервной системы, кератиноциты, эндотелиальные и мышечные клетки [49]. ФДЭ4 регулирует иммунные и воспалительные процессы с помощью контроля внутриклеточного уровня цАМФ и дальнейших процессов пути протеинкиназы А [50]. В свою очередь при изменении продукции ряда ключевых воспалительных цитокинов миелоидными и лимфоидными клетками происходит изменение иммунного ответа ФДЭ4, что предполагает перспективность изучения роли специфических ингибиторов фермента в патогенезе различных заболеваний.

Ингибитор ФДЭ4 апремиласт, одобренный FDA в марте 2014 г., представляет собой низкомолекулярный препарат, повышающий уровень внутриклеточного цАМФ, что в конце концов ведет к подавлению секреции ФНО α [5]. Кроме того, апремиласт ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и увеличивает экспрессию противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ10 [51, 52].

Уже опубликованы данные второй и третьей стадий клинического изучения апремиласта у внушительного контингента больных ПсА. В исследовании PALACE (Psoriatic Arthritis Long-Term Assessment of Clinical Efficacy) изучались клиническая эффективность и безопасность апремиласта у больных ПсА [51]. Исследование проводилось у 500 больных, рандомизированных в три группы: получавшие препарат по 30 мг 2 раза в сутки, по 20 мг 2 раза в сутки и ПЛ. Первичным критерием эффективности являлось достижение ACR20, вторичными — оценка индексов ACR50/70, качества жизни, обусловленного здоровьем. К 16-й неделе терапии выявлена существенная эффективность в достижении ACR20 в подгруппах больных, получавших апремиласт 20 мг 2 раза в сутки (31%) и 30 мг 2 раза в сутки (40%) по сравнению с ПЛ (19%; $p < 0,001$). Значительный прогресс был отмечен и в отношении увеличения физической активности

О Б З О Р Ы

Эффективность традиционных БПВП и ГИБП при лечении ПсА

Препарат	клинические проявления и симптомы	Доказательства положительного воздействия (+/–)			поражение позвоночника
		рентгенологические признаки поражения/прогрессирования	энтезит	дактилит	
МТ	–	Неубедительные	Неустановленные	Неустановленные	–
СУЛЬФ	+	–	–	–	–
ЛЕФ	+	Неустановленные	Неустановленные	Неустановленные	–
ЦС	+	«	«	«	–
ГИБП					
Анти-ФНОα-антитела:					
ЭТЦ	+	+	+	+	Неустановленные
ИНФ	+	+	+	+	«
АДА	+	+	Неубедительные	Неубедительные	«
ГЛМ	+	+	+	+	«
ЦЗП	+	+	+	+	«
Анти-ИЛ12/23-антитела					
УСТ	+	+	+	+	«

Примечание. Адаптировано из P.J. Mease и A.W. Armstrong [35].

больных и уменьшения кожных проявлений псориаза. Препарат хорошо переносился больными, а из наиболее частых НР отмечались желудочно-кишечные расстройства, редко являвшиеся причиной прерывания терапии. Примечательно, что в PALACE-4 не выявлено оппортунистических инфекций, включая туберкулез, злокачественные новообразования, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Из наиболее частых НР, помимо тошноты и диареи, регистрировались инфекции верхних дыхательных путей и головная боль [5, 51, 53].

Бродалумаб. Препарат представляет собой человеческое мАТ против рецептора-А ИЛ17. Бродалумаб, разработанный компанией Amgen Inc. (США), пока не одобрен FDA и не представлен торговой маркой. Сообщается о результатах второй фазы исследования бродалумаба у больных ПсА. Пациенты (n=168) были разделены на три подгруппы: 57 получали препарат подкожно в дозе 140 мг, 56 – 280 мг и 55 – ПЛ в 1-й день, спустя неделю, на 2, 4, 6, 8 и 10-й неделях терапии [54]. Спустя 12 нед лечения пациенты, получавшие 140 и 280 мг бродалумаба, имели более высокий индекс ACR20, чем в группе ПЛ (37 и 39% по сравнению с 18% соответственно). Индекс достижения ACR50 был идентичен для обеих групп (14%), находившихся на лечении бродалумабом, по сравнению с 4% в группе ПЛ. К 12-й неделе серьезные НР были от-

мечены у 3% больных в группах бродалумаба и у 2% в группе ПЛ. Авторы полагают, что при лечении ПсА рецепторы-А ИЛ17 являются потенциально важными мишенями, блокируя которые удастся подавить патогенетические звенья псориазического процесса, что приводит к клиническому улучшению кожных и суставных проявлений [54].

В таблице представлены некоторые препараты с учетом их эффективности при выраженности тех или иных клинических проявлений ПсА [35]. Следует отметить, что у различных блокаторов ФНО α отмечена сравнимая эффективность в уменьшении суставных проявлений. Однако в некоторых исследованиях наблюдается разница в проценте улучшения кожного поражения и других клинических проявлений. К сожалению, остается много вопросов, касающихся эффективности различных ГИБП, включая маркеры прогнозирования ответа на препарат, стратегий после неэффективного терапевтического ответа на тот или иной биологический агент.

Таким образом, в последние годы достигнут ощутимый прогресс в разработке и внедрении эффективных лекарственных средств, позволяющих контролировать симптомы ПСА, предупреждать структурное поражение суставов, нормализовать или улучшать их функцию, а также существенно улучшать качество жизни пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl. II: ii14-ii17.

doi: 10.1136/ard.2004.032482.

2. Мельниченко АБ, Кочергин НГ, Белоусова ТА. Псориазический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия.

Клиническая дерматология и венерология. 2010;(5):17-24 [Mel'nichenko AB, Kochergin NG, Belousova TA. Psoriatic arthritis: the clinical picture, diagnosis and

- therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2010;(5):17-24 (In Russ.).
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. P. 1-65.
 4. Day MS, Nam D, Goodman S, et al. Psoriatic Arthritis. *J Am Acad Orthop Sur*. 2012;20:28-37. doi: 10.5435/JAAOS-20-01-028.
 5. Palfreeman AC, McNamee KE, McCann FE. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:201-10. doi: 10.2147/DDDT.S32713.
 6. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheumatol*. 2009;61(2):233-9. doi: 10.1002/art.24172.
 7. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics*. 2014;8:169-82.
 8. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population in the USA. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.e1-573.e13. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.046.
 9. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x.
 10. Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:iii37-iii40.
 11. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(112):2013-20. doi: 10.1002/art.1780391210.
 12. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(S11):S64-S85. doi: 10.1002/acr.20577.
 13. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii49-ii54. doi: 10.1136/ard.2004.034165.
 14. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053.
 15. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:127-32. doi: 10.1136/ard.62.2.127.
 16. Gossec L, Smolen JS, 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350.
 17. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, 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. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.
 18. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol*. 2010;160:810-20. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00702.x.
 19. Goulabchand R, Mouterde G, Barnette T, et al. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:414-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202641.
 20. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systemic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319-26. doi: 10.1136/ard.2011.150995.
 21. 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 Rheumatol*. 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
 22. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, 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. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:164-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.03.004.
 23. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl II):ii74-ii77. doi: 10.1136/ard.2004.030783.
 24. Mease PJ. Methotrexate in psoriatic arthritis. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(Suppl 1):S41-5.
 25. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(8):1368-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001.
 26. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):541-8. doi: 10.1136/ard.2011.152223.
 27. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S132-7.
 28. Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;3:123-5. doi:10.4172/2157-7609.1000125.
 29. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41. doi: 10.1007/s40265-014-0191-y.
 30. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995;22(5):894-8.
 31. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2466-74. doi: 10.3899/jrheum.110242.
 32. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999;20:437-49. doi: 10.2165/00002018-199920050-00004.
 33. Huynh DQ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology*. 2014;263:1-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu237.
 34. Villaseñor-Park J, Wheeler D, Grandinetti L. Psoriasis: evolving treatment for a complex disease. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(6):413-23. doi: 10.3949/ccjm.79a.11133.
 35. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(3):464-70. doi: 10.1002/acr.21848.
 36. Heiber MS, Kaufmann C, Rodevand E, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1038-42. doi: 10.1136/ard.2006.064808.
 37. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33(4):712-21.
 38. Antoni C, Krueger GG, 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. doi: 10.1136/ard.2004.032268.
 39. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(31):1-239. doi: 10.3310/hta10310.
 40. 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. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403.
 41. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind

- randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.
42. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
43. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):476-88. doi: 10.1002/art.22379.
44. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, 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. doi: 10.1136/ard.2008.092767.
45. Spadaro A, Montepaone M, Lubrano E. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy.* 2014;6(5):515-8. doi: 10.2217/imt.14.39.
46. Krueger G, Langley R, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356:580-92. doi: 10.1056/NEJMoa062382.
47. 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(9664):633-40. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60140-9.
48. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
49. Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:481-511. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.150444.
50. Page CP, Spina D. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;204:391-414. doi: 10.1007/978-3-642-17969-3_17.
51. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1020-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056. Epub 2014 Mar 4.
52. Schafer PH, Partona A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014;26:2016-29. doi: 10.1016/j.cell-sig.2014.05.014.
53. Cauli A, Porru G, Piga M, et al. Clinical potential of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotargets Ther.* 2014;3:91-6. doi: 10.2147/ITT.S40199.
54. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370:2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1315231.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.