

# Лечение псориатического артрита

Кундер Е.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Kunder E.V.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

## Treatment of the patients with psoriatic arthritis

**Резюме.** Псориатический артрит является значимой проблемой современной ревматологии. Активно развиваются новые технологии терапии заболевания, связанные прежде всего с использованием биологических агентов, способных модифицировать течение патологического процесса и существенно улучшить прогноз заболевания. Систематизированы данные литературы, посвященной тактике ведения пациентов с псориатическим артритом. Представлены современные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, аэртал, мидокалм, метотрексат, инфликсимаб.

**Summary.** Psoriatic arthritis is a significant problem of modern rheumatology. New technologies develop in treatment of psoriatic arthritis. They concern firstly the using of biological agents that can modify the pathological process and significantly improve the prognosis of the disease. The review is devoted to the management of patients with psoriatic arthritis and presents current recommendations for the treatment of psoriatic arthritis based on evidence medicine.

**Keywords:** psoriatic arthritis, аэртал, мидокалм, метотрексат, инфликсимаб.

Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое системное воспалительное заболевание, отличающееся гетерогенностью клинических проявлений и тяжести патологического процесса, ассоциированное с разнообразными коморбидными состояниями и сопровождающееся значимым снижением качества жизни пациентов и их преждевременной смертностью. В последнее десятилетие достигнут прогресс в терапевтических подходах к ПА. Несмотря на значительный арсенал терапевтических технологий при ПА требуется индивидуальный подход к лечению каждого

конкретного пациента. Назначение терапии и контроль ее эффективности должны осуществлять ревматолог и дерматолог совместно.

Выделяют мягкий (легкий), средней тяжести и тяжелый ПА по совокупности признаков поражения кожи, периферических суставов, энтезов и наличия дактилитов.

### Мягкий ПА:

– периферические суставы: поражено <5 суставов, нет рентгенологических признаков структурных повреждений, минимальные изменения индекса качества жизни QoL;

– кожные проявления: площадь поражения кожи (body surface area

(BSA) <5, PASI <5, асимптомное течение;

– поражение осевого скелета: незначительно выраженная боль, сохранение функции осевого скелета;

– энтезиты: поражение 1–2 областей, без нарушения функции;

– дактилиты: отсутствие боли или ее минимальная выраженность, сохранение функции.

*ПА средней степени тяжести:*

– периферические суставы: поражение  $\geq 5$  суставов (болезненность или припухлость), средней степени выраженности признаки повреждения при рентгенографии, умеренное влияние на индекс качества жизни QoL;

– кожные проявления: отсутствие ответа на местную терапию, снижение DLQI (Dermatology Life Quality Index), PASI <10;

– поражение осевого скелета: снижение функциональной способности или BASDAI >4;

– энтезиты: поражение >2 областей или снижение функции;

– дактилит: эрозивный процесс или снижение функции.

*Тяжелый ПА:*

– периферические суставы: поражение  $\geq 5$  суставов, выраженные признаки воспаления, выраженные рентгенологические изменения, значительное снижение индекса качества жизни;

– кожные проявления: BSA >10, DLQI >10, PASI >10;

– поражение осевого скелета: отсутствие ответа;

– энтезиты: поражение >2 областей или снижение функции, отсутствие ответа;

– дактилиты: отсутствие ответа.

Приоритетная задача терапии ПА – достижение ремиссии.

Основные цели терапии ПА: снижение активности воспалительного процесса, уменьшение степени выраженности основных симптомов болезни; предотвращение прогрессирования заболевания, замедление деструктивных процессов в суставах; улучшение функционального состояния пациентов; купирование системных проявлений; улучшение состояния кожи.

Терапевтическая программа при ПА включает:

1. Немедикаментозное лечение: обучение пациентов, лечебная физкультура, физиолечение, психотерапия.

2. Медикаментозное лечение: противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды), миорелаксанты, средства базисной терапии (сульфасалазин, метотрексат, лефлуноמיד, циклоспорин), ароматические ретиноиды, дериваты фумаровой кислоты, микофенолата мофетил, биологические препараты (моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб,

этанерцепт, адалимумаб), другие биологические агенты (устекинумаб, анакинра, алефацепт, эфализумаб, абатацепт и др.)).

### 3. Лечение кожного псориаза.

#### **Немедикаментозное лечение**

Важное значение для эффективной терапии ПА имеет обучение пациента с целью достижения максимально возможного комплаенса, т.е. приверженности проводимому лечению. Пациент должен быть информирован о своем заболевании, о прогнозе, необходимости длительного лечения под контролем ревматолога и дерматолога.

Питание при псориазе должно быть сбалансированным, разнообразным, а также низкокалорийным при нормальном индексе массы тела и гипокалорийным при ожирении. Необходимо минимизировать употребление продуктов, содержащих избыточное количество жиров, холестерина, легко всасывающихся углеводов. Алкоголь должен быть исключен. Необходимо рекомендовать больным отказаться от курения как фактора риска сердечно-сосудистой патологии и неблагоприятного прогноза заболевания в целом.

Рекомендуется подвижный образ жизни, занятия лечебной физкультурой (ЛФК), основной целью которой является сохранение объема движений в суставах и позвоночнике, укрепление мышц конечностей и спины.

При хронической боли заниматься ЛФК необходимо каждый день, при острой боли – по мере ослабления болевого синдрома. При псориатическом спондилите большое значение для функционального прогноза имеет сохранение правильной осанки. При умеренной и низкой активности заболевания показан общий массаж спины и конечностей. Для профилактики и коррекции деформаций суставов или нестабильности шейного отдела позвоночника используют ортопедические приспособления.

Из физиотерапевтического лечения наибольшей эффективностью обладает гидротерапия и бальнеотерапия (сероводородные, радоновые, сульфидные и нафталановые ванны). Назначается магнитотерапия, электрофорез, ультразвук. Доказанной эффективностью обладает санаторно-курортное лечение (курорты Мертвого моря, Черноморского побережья Кавказа, Крыма).

#### **Медикаментозное лечение**

Основу первой линии терапии ПА составляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), являющиеся быстро действующими симптом-модифицирующими лекарственными средствами. Они не влияют на темпы прогрессирования структурных изменений в суставах, а лишь уменьшают проявления воспалительного процесса. Чрезвычайно

важная задача ревматолога – сделать правильный выбор препарата из данной группы с учетом оценки его эффективности и безопасности в каждом отдельном случае. Оправдано чередование нескольких НПВП с целью выбора наиболее эффективного лекарственного средства для конкретного больного. Преимущество одних НПВП перед другими при лечении ПА не доказано [54]. Особое место в ряду НПВП, применяемых для лечения пациентов с ПА, занимает ацеклофенак. По химической структуре препарат является производным фенилуксусной кислоты. Отличие ацеклофенака от диклофенака заключается в наличии 2,6-дихлорфениламиновой группы, что значительно изменяет фармакологические свойства препарата [52]. Ацеклофенак ингибирует экспрессию как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, преимущественный эффект показан в отношении ЦОГ-2, что приближает препарат к селективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для ацеклофенака составляет 0,26, в то время как для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) это соотношение равно 0,7 [52]. Селективность ацеклофенака подтверждают и результаты исследования [5], в котором показано, что после приема 100 мг ацеклофенака подавление активности ЦОГ-2 до-

стигает 97%, а ЦОГ-1 – 46%, а 75 мг диклофенака подавляют активность ЦОГ-2 на 97%, а ЦОГ-1 – на 82%.

Фармакокинетическими особенностями ацеклофенака являются высокая биодоступность, короткий латентный период (15–30 мин), быстрое достижение максимальной концентрации (через 1–3 ч после приема), высокое содержание в синовиальной жидкости (более 50% от плазменной концентрации), быстрая элиминация из организма (период полувыведения 3–6 ч). Экскреция ацеклофенака происходит с мочой (70–80%) и калом (20%). Основной метаболизм ацеклофенака происходит в печени, главный метаболит – 4-гидроксиацеклофенак – обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью. Фармакокинетика ацеклофенака у пожилых пациентов существенно не отличается от таковой у пациентов более молодых возрастных групп даже при многократном дозировании, что объясняет отсутствие необходимости коррекции дозировки.

Неоспоримым достоинством ацеклофенака является его дополнительная возможность влиять на синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1 и ФНО- $\alpha$  [52].

В настоящее время ацеклофенак зарегистрирован и используется более чем в 60 странах мира. В Республике Беларусь оригинальный

ацеклофенак известен под торговой маркой «Аэртал» (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Эффективность ацеклофенака доказана в многочисленных клинических исследованиях. Так, в работе M. Dolley (2001) представлены результаты мета-анализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), суммарно включавших 3574 пациентов, а также серии нерандомизированных, когортных и наблюдательных исследований (суммарно 142 746 пациентов). В работе доказана эффективность ацеклофенака в отношении купирования болевого синдрома, а также улучшения функции и повышение активности пациентов. По анальгетическому и противовоспалительному эффекту ацеклофенак не только не уступал, но и по результатам ряда исследований превосходил такие препараты, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен [20].

Представлены результаты исследования эффективности ацеклофенака в рамках крупномасштабной европейской программы оценки удовлетворенности врачей и пациентов исходом обезболивающей терапии. В конце периода наблюдения 85% пациентов определили эффект ацеклофенака как «очень хороший», а у 32% боль была купирована полностью. Количество пациентов, испытывающих на момент включения

в исследование «сильную» боль сократилось с 41 до 2% [45].

В 2000 г. в Великобритании проведено масштабное открытое проспективное многоцентровое 12-месячное исследование SAMM [30], целью которого было изучение безопасности ацеклофенака по сравнению с диклофенаком. Отмечена лучшая переносимость ацеклофенака по сравнению с диклофенаком, а различия по развитию потенциально опасных осложнений оказались недостоверными.

Об относительной безопасности ацеклофенака для органов ЖКТ свидетельствуют результаты многочисленных исследований [14, 16 и др.]. Анализ их результатов позволяет заключить, что ацеклофенак является одним из наиболее безопасных НПВП. При использовании ацеклофенака отмечается наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений по сравнению со всеми неселективными НПВП, а также мелоксикамом и нимесулидом. Препарат практически не обладает гепатотоксичностью. На когорте из 73 пациентов с разнообразными ревматологическими заболеваниями установлены лишь единичные случаи транзиторного повышения трансаминаз на фоне лечения ацеклофенаком [39].

При оценке кардиоваскулярной безопасности ацеклофенака не

выявлено различий между данным препаратом и другими НПВП по частоте развития или дестабилизации артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, а также кардиоваскулярных катастроф [51]. При использовании ацеклофенака установлен более низкий риск развития инфаркта миокарда, чем при использовании индометацина, ибупрофена и диклофенака [43].

Таким образом, ацеклофенак (Аэртал) обладает доказанным анальгетическим и противовоспалительным действием. Терапевтические достоинства препарата подтверждены результатами масштабной европейской программы по удовлетворенности пациентов проводимой анальгетической терапией. По эффективности ацеклофенак не только не уступает таким популярным НПВП, как диклофенак, ибупрофен и кетопрофен, а даже превосходит их. Препарат отличается хорошим профилем безопасности (как желудочно-кишечной, так и кардиоваскулярной), а также хорошо переносится, достоверно реже (на 20–50%) вызывая диспепсию. На сегодняшний день ацеклофенак (Аэртал) имеет основания на лидерство в терапии НПВП [2].

Глюкокортикоиды (ГК) оказывают мощное противовоспалительное действие, превышающее по силе действие НПВП. ГК блокируют син-

тез провоспалительных цитокинов и простагландинов, оказывают антипролиферативный эффект. Доказательств эффективности системного применения ГК при ПА нет. Лечение системными ГК (особенно длительное) при ПА не рекомендуется [18].

Локальная терапия ГК проводится при моно- и олигоартритах, остром дактилите, энтезитах. Данный метод лечения подразумевает внутрисуставное, периартикулярное и периэнтезиальное введение ГК. Показанием для локальной терапии является необходимость быстро подавить активный местный воспалительный процесс. Для локальной терапии используются препараты ГК длительного действия (бетаметазон дипропионат (дипроспан)), средней длительности действия (метилпреднизолон ацетонид (депо-медрол)), короткого действия (гидрокортизона ацетат). Кратность внутрисуставных введений определяется индивидуально. Промежуток между введениями длительно действующих препаратов в один и тот же сустав должен составлять не менее 1–2 мес. Периартикулярное введение ГК показано при дактилитах и энтезопатиях.

Показания к системной терапии ГК при ПА: генерализованный артрит с выраженным экссудативным компонентом; ярко выраженные общие и системные (экстраартикулярные) проявления; злокачественная фор-

ма ПА; высокая активность воспалительного процесса на протяжении 3 мес. и более, резистентная к терапии НПВП; непереносимость традиционной базисной терапии; в качестве bridge-терапии в первые 2–3 месяца от начала лечения базисными препаратами.

Длительная системная терапии ГК при ПА может сопровождаться обострением псориаза, приводить к его дестабилизации и формированию резистентных к терапии форм дерматоза, а также может способствовать трансформации относительно благоприятного варианта псориаза в пустулезный [3]. При злокачественной форме ПА доза ГК для системного использования составляет 30–40 мг/сут по преднизолону. При данном варианте ПА оправдано назначение пульс-терапии ГК.

При выраженном мышечном гипертонусе показан прием центральных миорелаксирующих препаратов (мидокалм, сирдалуд, баклофен). Препараты уменьшают мышечную ригидность, гипертонус, купируют утреннюю скованность и расширяют двигательный режим пациентов. **Мидокалм (толперизон)** – препарат из группы центральных миорелаксантов, оказывающий миорелаксирующий, аналь-гетический и менее выраженный сосудорасширяющий эффекты, при этом в терапевтических концентрациях препарат не влияет на нор-

мальные сенсорные и двигательные функции ЦНС (мышечный тонус, произвольные движения, координацию движений), не вызывает седативного эффекта, мышечной слабости и атаксии [26]. Миорелаксирующее действие толперизона основывается главным образом на стабилизации клеточных мембран и блокировке каналов ионов Na. Препарат назначается взрослым внутрь по 150 мг 3 раза в сутки. Более быстрый эффект достигается при внутримышечном введении по 100 мг 2 раза в сутки или внутривенном введении по 100 мг 1 раз в сутки. Значительное уменьшение болевого синдрома пациентами отчается уже через 60–90 мин после внутримышечного введения.

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, проведенного в Германии [47], после трехнедельного курса лечения мидокалмом в суточной дозе 300 мг достоверно увеличился болевой порог чувствительности к давлению.

По результатам мультицентрового плацебо-контролируемого исследования с участием 255 пациентов, которые были разделены на две группы (1-я группа в течение 14 дней получала мидокалм по 150 мг 3 раза в сутки, 2-я – плацебо), использование мидокалма приводит к улучшению субъективных проявлений

болевого синдрома и увеличивает болевые пороги в мышцах, а также достоверно улучшает качество жизни пациентов по сравнению с эффектами плацебо [1].

Широкое применение при ПА находят средства базисной терапии. Доказанной эффективностью обладают при ПА метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и циклоспорин.

**Метотрексат** является «золотым стандартом» лечения ПА [41]. Назначается метотрексат в дозе 7,5–30 мг в неделю. После первичного назначения метотрексата оценка эффективности его применения проводится через 6–8 недель, при необходимости доза повышается на 2,5–5 мг. Повторную оценку эффективности терапии проводят через 4–6 недель. Эффективность использования метотрексата при ПА подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований. При использовании препарата в низких дозах (7,5–15 мг еженедельно) отмечено уменьшение активности ПА (при оценке врачом по ВАШ) через 12 недель лечения по сравнению с плацебо, а влияние метотрексата на общую активность ПА оказалось средним [44].

Показания к назначению метотрексата: полиартрит с экссудативными явлениями в суставах; высокая активность заболевания; быстро прогрессирующие деструктивные процессы в суставах; системные проявления ПА; злокачественная

форма ПА; прогрессирующее течение кожного псориаза, его распространенная форма; тяжелые формы кожного псориаза (экссудативный, эритродермический, пустулезный); отсутствие эффективности противовоспалительной терапии.

**Сульфасалазин** назначается по 0,5 г внутрь 1 раз в день в течение недели, затем доза увеличивается по 0,5 г еженедельно до достижения 2,0 г/сут. Действие препарата начинается через 6–8 недель от начала применения. Наибольший эффект следует ожидать через 12–16 недель от начала терапии. Несмотря на доказанную эффективность сульфасалазина в отношении суставного синдрома [42] его применение при ПА сдерживается вследствие отсутствия влияния на кожный псориаз, рентгенологическую прогрессию заболевания, а также частых побочных эффектов со стороны ЖКТ.

**Лефлуномид (Арава)** назначается внутрь по 100 мг/сут первые 3 дня, затем постоянно по 20 мг/сут. Оценку эффективности проводят через 4–6 недель от начала лечения. Показана эффективность лефлуномида в отношении как суставного, так и кожного синдромов псориаза [55], а на фоне терапии лефлуномидом в течение года отмечено снижение темпов рентгенологической прогрессии заболевания [17].

**Циклоспорин А** показан при тяжелых, упорных и распространенных формах псориаза. Циклоспорин применяют в дозе 3–5 мг/кг массы тела. Под влиянием терапии циклоспорином отмечается уменьшение количества болезненных суставов, числа припухших суставов, индекса Ричи, утренней скованности, активности ПА по ВАШ, индекса PASI [15]. Среди базисных препаратов циклоспорин А наиболее эффективен в лечении тяжелых резистентных форм заболевания. Оправдана комбинация циклоспоринона и метотрексата, что позволяет снизить дозу каждого из препаратов и уменьшить риск побочных эффектов.

**Ретиноиды** – класс биологически активных веществ, структурно близких к витамину А. Существуют природные и синтетические (ароматические) ретиноиды.

В лечении ПА предпринимаются попытки использовать дериваты (эфиры) фумаровой кислоты, колхицин, микофенолата мофетил и другие средства. Однако требуются дополнительные исследования эффективности и безопасности применения данных препаратов в лечении ПА.

### **Биологические препараты**

Биологические препараты объединяют лекарственные средства, способные селективно действовать на определенные компоненты вос-

палительного процесса. Основные противовоспалительные эффекты биологической терапии реализуются за счет блокирования моноклональными антителами эффектов провоспалительных цитокинов и сигнальных молекул (адгезинов, интегринов и др.), а также связаны с использованием цитокинов с противовоспалительной активностью. Из группы ингибиторов ФНО- $\alpha$  при ПА успешно используются инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб.

Анализируя результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по использованию инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба при ПА, можно сделать вывод, что все препараты эффективны в равной степени [49].

**Инфликсимаб** представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ , играющему ключевую роль в иммунопатологических событиях при псориазе и ПА [32].

Инфликсимаб зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат для лечения ПА. В ряде исследований был получен драматический результат уже в течение 7 дней после первой инфузии инфликсимаба [11]. При ретроспективном 12-месячном наблюдении за пациентами, у которых после трех инфузий инфликсимаба была получена полная или частичная клинико-лабораторная ремиссия, она со-

хранялась в течение всего периода наблюдения. При данном заболевании инфликсимаб способствует нормализации дифференцировки кератиноцитов, уменьшению клеточной инфильтрации в коже и в суставах, подавлению неангиогенеза. Исследования, посвященные изучению влияния инфликсимаба на основные проявления ПА, показали его высокую эффективность в отношении воздействия на воспалительный процесс в энтезах, влияния на костное ремоделирование, предотвращения рентгенологической прогрессии заболевания.

В рандомизированном контролируемом исследовании IMPACT (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) [53] эффективность препарата оценивалась у пациентов с активным ПА. В основной группе пациенты принимали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, в контрольной группе – плацебо. Длительность терапии составила 50 недель. Первые 16 недель исследование было двойным слепым, а затем до конца исследования – открытым. В основной группе ACR 20, 50 и 70 достигли 69, 49 и 29% пациентов соответственно, а в контрольной группе – 8, 0 и 0% соответственно. Положительная динамика индекса PASI наблюдалась в основной группе у 80,7% пациентов, в контрольной группе – у 36%. Инфликсимаб действовал на синовит и

дерматит, энтезит и дактилит. Между группами больных, получающих изолированную терапию инфликсимабом и комбинированное лечение инфликсимабом и метотрексатом, различий по эффективности воздействия получено не было.

В исследовании IMPACT 2 пролечено более 300 пациентов [33]. Ответ по критериям ACR 20 был достигнут у 58% в группе больных, которые получали инфликсимаб, и у 11% пациентов в группе плацебо. Положительная динамика по критериям PsACR была получена у 77% обследованных в основной группе и у 27% в группе плацебо. Динамика индекса PASI (PASI 75) была достигнута у 65% пациентов в основной группе и у 2% в контрольной группе. В целом снижении индекса PASI наблюдалось у 87% пациентов, пролеченных инфликсимабом. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности инфликсимаба в отношении кожного и суставного синдромов. Рентгенологический контроль показал, что инфликсимаб приостанавливает прогрессирование структурных изменений в суставах. Отмечено положительное влияние препарата на дактилит и энтезопатии. Доказана способность инфликсимаба сдерживать рентгенологическое прогрессирование заболевания. Препарат в целом хорошо переносился пациентами. Редко возникали трансфузион-

ные реакции, часто пациенты жаловались на головные боли, возникали респираторные инфекции, головокружение, гриппоподобный синдром, повышение артериального давления. Случаев туберкулеза не зарегистрировано.

Инфликсимаб обладает терапевтическим потенциалом у больных ПА, рефрактерных к традиционной противовоспалительной терапии (высокими дозами НПВП, ГК и базисными препаратами) [34]. В исследовании [21] назначали пациентам инфликсимаб в дозе 3 мг/кг на протяжении 30 недель. Спустя 2 недели от начала лечения состояние 67% пациентов соответствовало критериям ACR20 и ACR50. К этому периоду статистически значимой динамике подверглись такие показатели, как число болезненных суставов, число воспаленных суставов, интенсивность боли по ВАШ, глобальная оценка активности болезни пациентом и врачом, функциональный индекс HAQ и функциональный индекс Dougados, лабораторные тесты активности воспалительного процесса (СОЭ и С-реактивный белок). У больных разрешилась утренняя боль и скованность в позвоночнике и на последующих этапах лечения не возобновлялась. Достоверному снижению подвергся и индекс PASI.

При оценке влияния инфликсимаба на рентгенологическое прогрес-

сирование ПА [38] в открытом 24-месячном исследовании, в котором больные получали инфузии инфликсимаба 5 мг/кг, оценивались многие параметры патологического процесса, включая рентгенологическое прогрессирование по модифицированному методу Шарпа. К 26-й неделе наблюдалось значительное улучшение практически всех параметров патологического процесса. К концу первого года непрерывной терапии критериям ACR70 соответствовали 66% пациентов, а к завершению исследования – 88,7%. Спустя 2 года от начала терапии у преобладающего большинства больных (62,5%) не наблюдалось прироста эрозий или нарастания сужения щели. Результаты этого исследования продемонстрировали, что инфликсимаб способен не только контролировать течение заболевания, но и приостанавливать рентгенологическое его прогрессирование.

В Российском исследовании [35] оценено влияние инфликсимаба на симптомы относительно раннего ПА (средняя длительность болезни 2,8–3,7 года). Исследовали группы пациентов, которые принимали метотрексат (монотерапия 15 мг еженедельно), вторая группа принимала метотрексат в дозе 15 мг в неделю и инфликсимаб 5 мг/кг в стандартном режиме инфузий. Через 16 недель пациенты, получавшие комбиниро-

ванную терапию, продемонстрировали лучшие показатели по критериям ACR20/50/70, DAS28 и PASI75/90: 86%/73%/49%; 69%; 97%/71% соответственно, в то время как в группе получавших только метотрексат данные показатели составили 67%/40%/19%; 29%; 54%/29% соответственно. Результаты подтверждают тот факт, что раннее вмешательство с использованием биологических агентов (инфликсимаба) оказывает значительное влияние на активность болезни.

Инфликсимаб при ПА назначается в дозе 5 мг/кг массы тела внутривенно капельно однократно, затем через 2, 6 и 8 недель, далее каждые 8 недель. Назначение и введение биологических препаратов должен проводить только врач-ревматолог, имеющий опыт работы с этими лекарственными средствами.

*Показания к назначению инфликсимаба при ПА:* сохранение максимальной активности заболевания на протяжении 3 мес. и более; псориатический полиартрит с упорными экссудативными явлениями; полиартритический вариант псориатического артрита; вовлечении в патологический процесс осевого скелета; различные варианты остеолита; быстро прогрессирующее течение; рефрактерный к терапии кожный синдром; неэффективность или непереносимость других базисных препаратов (не менее 2) и их комби-

наций; неэффективность локальной терапии ГК активного артрита и энтезопатий; острый передний увеит; значительное нарушение функции суставов, а вследствие этого снижение качества жизни пациентов; рефрактерный к терапии генерализованный экссудативный, пустулезный и эритродермический псориаз; выраженные системные проявления ПА, включая злокачественный вариант заболевания.

*Абсолютными противопоказаниями* к введению инфликсимаба являются активные очаги инфекции и туберкулез. *Относительные противопоказания:* системная красная волчанка, множественный склероз, неврит глазного нерва, хронические рецидивирующие инфекции, иммуносупрессия, туберкулез в анамнезе, гиперчувствительность к мышинному белку, застойная сердечная недостаточность, ВИЧ, вирусные гепатиты, злокачественные опухоли, беременность, лактация.

Инфликсимаб является относительно безопасным препаратом. При его использовании возможно развитие инфузионных реакций непосредственно во время введения препарата или в течение 1–2 ч после окончания введения.

**Адалимумаб** – препарат, в котором антитела к ФНО- $\alpha$  являются полностью человеческими иммуноглобулинами. Эффективность адали-

мумаба доказана в рандомизированном контролируемом исследовании ADEPT (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis trials) [7]. Показана эффективность препарата в отношении суставного и кожного синдромов, функциональной активности, качества жизни, торможения рентгенологической прогрессии и слабости [6, 8]. Двухлетнее наблюдение за пациентами установило влияние адалимумаба на синдромы заболевания по критериям ACR и PASI, а также торможение рентгенопрогрессии [8]. Изучена эффективность комбинированной терапии адалимумабом 40 мг подкожно еженедельно и циклоспорина в дозе 3 мг/кг в день по сравнению с монотерапией каждым из агентов комбинации [13].

Рекомендуется использовать препарат в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно, как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Через 6 мес. ответ по критериям ACR 20 был достигнут у 57% пациентов в группе адалимумаба и у 15% в группе плацебо. Динамика индекса PASI (PASI 50) отмечена у 75% больных в основной группе, получающих адалимумаб, и у 12% в группе плацебо. Адалимумаб сдерживает рентгенологическое прогрессирование заболевания, улучшает показатели качества жизни, хорошо переносится пациентами.

Инфликсимаб и адалимумаб не

отличаются ни по эффективности, ни по безопасности [50].

Эффективность **голимумаба** доказана в исследованиях [28, 29]. Препарат назначался 405 пациентам с ПА в дозе 50 мг ежемесячно подкожно. Через 14 недель от начала терапии ACR20 было достигнуто у 51% против 9% в группе плацебо, критерии ACR50/70 были достигнуты у 30% и 12% больных соответственно. PASI75 выполнялся на 14 неделе у 40% пациентов и 56% на 24-й неделе. Показан эффект на энтезиты, поражение ногтей. Улучшения сохранялись в течение 104 недель наблюдения за пациентами [29]. В течение года отмечено влияние на рентгенологическую прогрессию [27].

Эффективность препарата «**Этанерсепт**», представляющего собой рекомбинантный препарат из растворимых человеческих рецепторов II типа к ФНО- $\alpha$  и человеческих IgG 1 с FC-фрагментом, при ПА превосходит его эффективность при РА. Эффективность этанерцепта показана в рандомизированном контролируемом исследовании [25]. Препарат вводили подкожно в дозе 25 мг 2 раза в неделю. Оценивали параметры основных симптомов заболевания. Индекс PASI снизился до 46% в основной группе и до 9% в контрольной группе. К 12-й неделе у 23% пациентов полностью разрешились экссудативные явления в суста-

вах. Критерии PsACR выполнялись у 87% больных в основной группе по сравнению с 23% в группе плацебо. Критерии ACR 20, 50 и 70 составили в группе этанерцепта 73, 50 и 13% соответственно, а в группе плацебо – 13, 3 и 0% соответственно.

В другое исследование были включены 205 пациентов с ПА, половина из которых была резистентна к предшествующей терапии метотрексатом, оценивались болезнь-модифицирующий и симптом-модифицирующий эффекты. Первая часть исследования (6 месяцев) была плацебо-контролируемой, а вторая – открытой, длительность исследования составила 24 мес. Спустя 3 мес. от начала терапии положительный ответ, соответствующий ACR20, был выявлен у 59% пациентов в группе этанерцепта и у 15% в группе плацебо. Критерии PsACR выполнялись у 72% пациентов в основной группе, отмечена положительная динамика индекса HAQ. При оценке рентгенограмм по методу Шарпа у больных контрольной группы прогрессирование костной и хрящевой деструкции достоверно превышало аналогичный показатель, имеющий место в основной группе. За 48 недель непрерывной терапии этанерцептом не отмечено отрицательной динамики таких симптомов, как периоститы и внутрисуставной остеолит [25].

В исследовании PRESTA [48] проведена оценка эффективности этанерцепта у 752 пациентов с высокоактивным псориатическим артритом и псориазом (средняя площадь пораженной псориазом поверхности кожи 31%). Первую группу составили больные ПА, которым был назначен этанерцепт в дозе 50 мг в неделю, вторую группу составили пациенты с псориазом, которым препарат назначали в дозе 50 мг 2 раза в неделю в течение 12 недель, а затем в дозе 50 мг еженедельно. Через 12 недель критерии ACR20 выполнялись у 61% больных в первой группе и у 66% во второй группе, а через 24 недели критерии ACR20 были достигнуты у 72% пациентов первой группы и у 69% больных второй группы. Показана эффективность этанерцепта в отношении дактилитов и энтезитов. Динамика индекса PASI (PASI75) была достигнута через 12 недель от начала лечения у 55% пациентов второй группы и только у 36% таких в первой группе ( $p < 0,001$ ), а через 24 недели – у 70% больных второй группы и 62% пациентов первой группы ( $p < 0,05$ ). Исследователями сделан вывод о целесообразности использования в начале лечения высоких доз этанерцепта с последующим переходом на стандартные дозировки.

Среди новых перспективных биологических агентов для лечения ПА

заслуживают внимания анакинра, алефацепт, эфализумаб и абатацепт, устекинумаб.

**Анакинра** (рецепторный антагонист интерлейкина-1) для лечения РА и ПА впускается в инъекционной форме.

**Алефацепт** – белок, который связывается с антигеном CD2, принимающим участие в активировании Т-лимфоцитов. Одобрен для лечения пациентов с хроническим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия. Назначается еженедельно по 15 мг внутримышечно по 12 недель с перерывами 12 недель. Вторая фаза исследований на 185 пациентах показала, что 54% больных, которые получают алефацепт в комбинации с метотрексатом, имеют критерии ACR20 против 23% в группе метотрексата на 24-й неделе от начала терапии. Показано сохранение эффекта после 2-го курса [40].

**Эфализумаб** представляет собой рекомбинантное «очеловеченное» моноклональное антитело, которое связывает  $\alpha$ -комплекс CD11 антигена, ассоциированного с функцией лейкоцитов – LFA-1. Это представитель семейства интегринов, относящегося к молекулам клеточной адгезии, который присутствует во всех лейкоцитах. Эфализумаб (подкожная инъекция один раз в не-

делю в течение 12 недель) прошел клинические испытания у пациентов с хроническим псориазом в тяжелой форме [21]. Препарат одобрен для лечения взрослых пациентов с хроническим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени, которым рекомендована системная терапия или фототерапия.

**Абатацепт** представляет собой модулятор ко-стимуляции взаимодействия CD80 и CD86 на антиген-презентирующих клетках с CD28 на Т-лимфоцитах. Абатацепт модулирует ключевой ко-стимуляторный сигнал, который требуется для полной активации Т-лимфоцитов с экспрессирующимися на них CD28. Доказана эффективность препарата при псориазе в клинических исследованиях на 40 пациентах, которым препарат назначали в дозе 10 мг/кг внутривенно ежемесячно. При этом 48% больных достигли критериев ACR20 по сравнению с 19% пациентов в группе плацебо [4]. Противопоказаниями для применения являются тяжелые инфекции, повышенная чувствительность к абатацепту.

В настоящее время поведятся исследования эффективности использования при ПА нового препарата – блокатора ФНО- $\alpha$  **Цертолизумаба (пэгол)** – подкожное введение пегилированных Fab фрагментов. Появился новый биологический препарат для лечения среднетяжелой и

тяжелой формы бляшечного псориаза – **устекинумаб (Стелара)**, сочетающий в себе уникальный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо и удобство применения: подкожные инъекции 1 раз в 12 недель. Препарат, представляющий собой 100%-ные моноклональные человеческие антитела, влияет на ИЛ-12 и ИЛ-23. Эффективность, безопасность и переносимость устекинумаба при лечении среднетяжелых и тяжелых форм бляшечного псориаза изучались у 1996 пациентов в 2 мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях III фазы PHOENIX 1 [22] и PHOENIX 2 [23]. Данные исследований свидетельствуют о достижении индекса PASI 75 у пациентов, получавших устекинумаб (очищение кожи на 75% по сравнению с исходным состоянием) на 12-й неделе (после двух инъекций), которое сохранялось не менее одного года при поддерживающей терапии каждые 12 недель.

Лечение кожного псориаза зависит от формы и стадии заболевания, требует индивидуального подхода и включает средства общего и местного (наружного) действия.

### **Хирургическое лечение**

При деструктивном периферическом артрите обычно выполняют эндопротезирование суставов (тазобе-

дренных, коленных, мелких суставов кистей).

При значительных деформациях позвоночника и тазобедренных суставов, при выраженной функциональной недостаточности проводятся ортопедические вмешательства. Наиболее распространенными методами оперативного лечения являются остеотомии при формировании тяжелых деформаций различных отделов позвоночника.

Учитывая необходимость рекомендаций по лечению ПА, основанных на принципах доказательной медицины, членами группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) в 2009 г. опубликованы рекомендации по лечению ПА, основанные на основных положениях, сформулированных ревматологами и дерматологами в систематических обзорах, и являющиеся в настоящее время международным стандартом ведения пациентов с ПА [56].

### **Рекомендации**

#### **по ведению пациентов с периферическим артритом**

Для диагностики ПА рекомендуется использование критериев CASPAR [12].

В качестве признаков воспаления необходимо рассматривать боль в суставах, в позвоночнике и/или

энтезах, гиперемию, гипертермию и припухлость, а также выраженную скованность после сна и отдыха. Диагноз псориаза подтверждается дерматологом, а наличие артрита должно быть установлено ревматологом или другим компетентным специалистом. Оценка клинических проявлений ПА должна осуществляться с использованием следующих инструментов:

- оценка периферических суставов (болезненность оценивается в 68 суставах, припухлость – в 66 суставах);
- оценка боли (оценка боли пациентом по ВАШ или с использованием шкалы Ликерт);
- общая (глобальная) оценка активности болезни пациентом;
- оценка физической активности пациента (с использованием опросника HAQ);
- оценка качества жизни пациента (с использованием опросника SF 36 или PsAQoL);
- оценка слабости (слабость оценивается пациентом самостоятельно или с использованием индекса FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy));
- определение уровней реактантов острой фазы (С-реактивного протеина и СОЭ).

Рентгенографическое обследование (вид обследования и кратность) зависит от клинических проявлений заболевания и определяется

врачом для каждого пациента индивидуально.

Неблагоприятными прогностическими факторами ПА необходимо считать полиартикулярное поражение; стойкое увеличение СОЭ; наличие структурного повреждения, подтвержденного клинически или рентгенологически; неэффективность проводимого лечения; функциональную недостаточность, определяемую с помощью HAQ; снижение качества жизни по показателям SF 36 и QoL, PSAQoL и Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Оценка эффективности терапии у пациентов с ПА проводится с использованием инструментов, разработанных для ПА. Рекомендуется учитывать динамику индекса DAS28, EULAR критерии ответа на терапию, а также критерии ответа ACR (ACR20/50/70) [46].

Для лечения пациентов с периферическим артритом должны использоваться НПВП, внутрисуставное введение ГК, болезнь-модифицирующие противоревматические средства.

*При мягком течении* ПА для лечения суставного синдрома, но не кожных проявлений, рекомендуется использование НПВП (уровень рекомендаций А, уровень согласия 90,9%). Внутрисуставное введение ГК не показано (уровень рекомендаций D). В некоторых случаях вну-

трисуставное введение ГК возможно для лечения персистирующего воспаления в суставах при условии тщательной профилактики инфекционных осложнений манипуляций, связанных в наличием псориатического поражения кожи в зоне проведения артроцентеза. Повторные введения ГК в один и тот же сустав должны осуществляться по строгим показаниям. При мягком течении ПА базисные препараты назначают при условии отсутствия ответа на НПВП или внутрисуставное введение ГК.

*При ПА средней степени тяжести и тяжелом ПА* всем пациентам назначают базисные препараты. Доказана эффективность использования следующих препаратов: сульфасалазин (уровень рекомендаций А), лефлюномид (уровень рекомендаций А), метотрексат (уровень рекомендаций В), циклоспорин (уровень рекомендаций В), при этом не получено доказательств преимущества вышеуказанных базисных препаратов по отношению к ингибиторам ФНО- $\alpha$ , в то время как эффект от применения последних существенно превышает эффективность использования синтетических препаратов.

При ПА средней степени тяжести и тяжелом ПА необходимо использовать блокаторы ФНО- $\alpha$  (уровень доказательности А), их рекомендуется назначать пациентам с неудовлетворительным ответом по крайней мере на один базисный синтетический

препарат. Три блокатора ФНО- $\alpha$ , применяемые в настоящее время (этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб) в равной степени эффективны для лечения периферического артрита и сдерживания рентгенологической прогрессии заболевания. При условии наличия у пациентов признаков неблагоприятного прогноза ПА лечение блокаторами ФНО- $\alpha$  должно назначаться независимо от ответа на синтетические базисные средства.

При ПА не рекомендуется широкое применение системных ГК в связи со способностью ГК вызывать обострение кожного псориаза (уровень рекомендаций D). В некоторых случаях возможно назначение ГК внутрь короткими курсами. Соли золота, хлорохин и гидроксихлорохин использовать при ПА не рекомендуется.

Базисные противовоспалительные препараты обладают способностью сдерживать или предотвращать структурное повреждение суставов и сохранять целостность и функцию суставов (данный эффект базисной терапии при ПА еще требует доказательств). На выбор базисного препарата влияют многие факторы, прежде всего такие, как их эффективность, удобство назначения препарата, необходимость контроля лекарственной токсичности, стоимость лечения и мониторингования (включая стоимость посещений

врача и необходимых лабораторных обследований), время наступления улучшения, частота и потенциальная опасность побочных эффектов.

Использование какого-либо базисного препарата для лечения пациента с ПА можно признать неэффективным, если он применялся изолированно или в сочетании с другими препаратами в адекватных терапевтических схемах в течение не менее 3 мес., из которых в течение не менее 2 мес. данный препарат использовался в стандартной целевой дозе (исключая те случаи, когда снижение дозы было связано с непереносимостью препарата или его токсичностью). Непереносимость/токсичность препарата, выявленная в течение 2 мес. терапии, является показанием для прекращения приема данного лекарственного средства.

Несмотря на отсутствие доказательств комбинированной терапии, совместное назначение двух или более базисных препаратов оправдано у пациентов, имеющих неудовлетворительный ответ на применение одного препарата, или в случае прогрессирования суставного повреждения, несмотря на проводимое лечение.

### **Рекомендации по ведению пациентов с дактилитами**

Дактилитом называют припухлость пальца вследствие синовита,

теносиновита или энтезита с отеком мягких тканей. Дактилиты встречаются у 16–48% пациентов, а острый дактилит рассматривается в качестве признака тяжести ПА [19].

Хронический дактилит имеет меньшее клиническое значение, хотя по данным МРТ имеются лишь количественные различия между острым и хроническим дактилитом. Рецидивирующий изолированный дактилит в одном и том же пальце может быть единственным клиническим проявлением ПА.

Основное лечение дактилита заключается в использовании НПВП (уровень рекомендаций D, уровень согласия 90,2%) и локальной терапии ГК (уровень рекомендаций D), однако данные рекомендации нуждаются в подтверждении. При рецидивирующих дактилитах возможно применение базисных синтетических препаратов (уровень рекомендаций D) и инфликсимаба (уровень рекомендаций A).

### **Рекомендации по ведению пациентов с энтезитами**

Для диагностики энтезитов необходимо использовать клинический осмотр, включая оценку боли/болезненности/припухлости энтезов, ультразвуковое исследование с использованием двойного доплера и МРТ. Для клинической оценки энтезов предлагается использовать те

же инструменты, что и при анкилозирующем спондилите (АС) [36].

Для лечения энтезитов при мягком течении ПА необходимо использовать НПВП, лечебную физкультуру и внутрисуставное введение ГК (уровень рекомендаций D, уровень согласия 87,9%). При средней степени тяжести для лечения энтезитов используются базисные препараты (уровень рекомендаций D). При тяжелом ПА энтезиты лечат назначением блокаторов ФНО- $\alpha$  (уровень рекомендаций A). Доказана эффективность использования инфликсимаба и этанерцепта.

#### **Рекомендации по ведению пациентов с поражением кожи и ногтей**

У пациентов с легкой кожной формой псориаза, которые являются кандидатами для проведения изолированной локальной терапии, должны присутствовать следующие признаки: общее асимптоматическое (бессимптомное) течение болезни, минимальное влияние на качество жизни, эффективность локальной терапии, площадь пораженной псориазом кожи менее 5%, бляшечный псориаз, отсутствие нетрудоспособности и ограничения физической активности.

У пациентов с умеренным и тяжелым псориазом, которые являются кандидатами для дополнения вышеуказанного лечения системной

терапией или фототерапией, должен присутствовать как минимум один из следующих признаков: наличие клинических симптомов псориаза (боль, зуд, кровоточивость), среднее или выраженное влияние на качество жизни, недостаточная эффективность локальной терапии, площадь поражения кожи более 5% для бляшечного псориаза, каплевидный, эритродермический или пустулезный псориаз, псориаз уязвимых участков тела (лицо, гениталии, кисти, стопы, ногти, волосистая часть головы, кожные складки (интертригинозный псориаз)), различные степени ограничения трудоспособности и физической активности.

При средней тяжести псориаза и тяжелом кожном поражении назначается фототерапия (уровень рекомендаций A, уровень согласия 69,2%).

В качестве терапии первой линии рассматривается фототерапия, включающая УФО (UVB/nbUVB), оральная PUVA-терапия, ванны PUVA с или без ацитретина. Все варианты фототерапии рассматриваются в целом, хотя многие исследователи считают, что PUVA-терапия влечет за собой повышенный риск рака кожи по сравнению с другими видами лечения ультрафиолетом. При фототерапии (особенно при PUVA-терапии) не должна применяться агрессивная иммуносупрессия в связи с увеличе-

нием риска меланомы и немеланомных видов рака кожи.

Доказанной эффективностью обладают метотрексат, эфиры фумаровой кислоты, блокаторы ФНО- $\alpha$  (уровень рекомендаций А). Из блокаторов ФНО- $\alpha$  используются инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Оправдано назначение эфализумаба (уровень рекомендаций А) и циклоспорина (уровень рекомендаций А). Длительность назначения циклоспорина не должна превышать более 12 последовательных месяцев, так как кумулятивная токсичность препарата требует дополнительного изучения.

Вторую линию терапии составляют ацитретин (уровень рекомендаций А) и алефацепт (уровень рекомендаций А).

Третью линию терапии составляют сульфасалазин (уровень рекомендаций А), гидроксимочевина (уровень рекомендаций С), лефлуномид (уровень рекомендаций А), микофенолата мофетил (уровень рекомендаций С), тиогуанин (уровень рекомендаций С).

При поражении ногтей используют ретиноиды (уровень рекомендаций С, уровень согласия 69,2%), оральную PUVA-терапию (уровень рекомендаций С), циклоспорин (уровень рекомендаций С), блокаторы ФНО- $\alpha$  (уровень рекомендаций С). Блокаторы ФНО- $\alpha$  включают инфликсимаб и алефацепт. Данные рекомендации нуждаются в

дополнительных доказательствах.

Необходимо отметить, что клиницист может выбрать свою последовательность назначения препаратов, учитывая следующие возможные ситуации: недостаточная эффективность проводимого лечения, развитие побочных действий препаратов, плохая переносимость лекарственных средств.

С артритом часто сочетаются атипичные формы кожного псориаза, при этом терапия отличается от таковой при вульгарном псориазе. При эритродермическом псориазе или генерализованном пустулезном псориазе в качестве терапии первой линии рассматривается ацитретин, однако требуются дополнительные доказательства данной рекомендации. При ладонно-подошвенном пустулезном псориазе ацитретин и оральная PUVA-терапия оказывают положительный эффект, при этом не получено доказательств преимущества одного метода лечения перед другим. Улучшение состояния пациентов достигается при назначении циклоспорина и тетрациклина, но требуются дополнительные доказательства эффективности данной терапии.

Для лечения ладонно-подошвенного псориаза используют местно PUVA, эфализумаб. Требуются дополнительные доказательства данной рекомендации. Все три ингибитора ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб,

этанерцепт и адалимумаб) показали эффективность в трех рандомизированных контролируемых исследованиях. Этанерцепт возможно эффективнее при повышенном индексе массы тела [10]. Доказан дозозависимый эффект этанерцепта, при этом препарат используется в дозе более 100 мг в неделю, что вдвое больше дозы, традиционно используемой при РА и ПА) [24].

Требуются дополнительные исследования в отношении эффективности и безопасности использования при каждом псориазе системных ГК. Монотерапия системными ГК не оправдана, так как ГК могут вызвать обострение кожного псориаза. Также необходимы исследования целесообразности применения ГК внутрь короткими курсами при тяжелом поражении кожи, при пустулезном и эритродермическом псориазе.

### **Рекомендации по ведению пациентов с поражением осевого скелета**

Диагностика и оценка осевого поражения при ПА должно осуществляться в соответствии с рекомендациями для пациентов с АС.

Диагноз осевого поражения выставляется при наличии двух из трех следующих критериев:

1. Воспалительная боль в спине (начало болевого синдрома в возрасте до 45 лет, длительность симптомов более 3 мес., утренняя ско-

ванность более 30 мин, внезапное начало, улучшение самочувствия после физической нагрузки, перемежающаяся боль в ягодицах).

2. Ограничение подвижности шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника во фронтальной и саггитальной проекциях, наличие отличительных признаков от АС (менее выраженная боль в позвоночнике, меньшее ограничение подвижности, более выраженная асимметричность поражения).

Согласно рекомендациям INSPIRE (International Spondyloarthritis Interrater Reliability Exercise) при осевом ПА используются те же инструменты для объективизации клинических признаков и оценки активности, что и при АС [37].

3. Рентгенологические данные (односторонний сакроилеит 2 и более стадии, синдесмофиты, на МРТ изменения в крестцово-подвздошных суставах, отек костного мозга по данным МРТ, сужение суставных щелей). Предлагается использовать модифицированные для АС критерии рентгенологических изменений [31].

Основываясь на опыте оценки активности при АС, для осевого варианта ПА также рекомендуется использовать индекс BASDAI, при этом активным процесс считается при значении индекса более 4. BASDAI может использоваться для оценки активности болезни в динамике под

влиянием проводимого лечения, повторный подсчет индекса рекомендуется проводить через 6 недель после начала терапии. Проводимая терапия считается эффективной, если величина BASDAI составляет менее 3 или если имеется снижение предшествующего значения на 2 балла и более.

Рекомендации по лечению пациентов с осевым вариантом ПА по сути повторяют рекомендации по лечению пациентов с АС [9]. Пациентам с мягким течением ПА и поражением осевого скелета назначают НПВП (уровень рекомендаций А, уровень согласия 86,4%), физиотерапия (уровень рекомендаций А), обезболивание и инъекции в крестцово-подвздошные суставы (уровень доказательности А). Большое внимание уделяется обучению пациентов (образовательные программы). При тяжелом и среднетяжелом осевом варианте ПА назначаются блокаторы ФНО- $\alpha$  (уровень рекомендаций А). Как и при АС, при псориатическом спондилите оказываются эффективными инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб. Лечение необходимо проводить в соответствии с консенсусом по использованию биологических агентов для лечения АС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение острой поясничной боли мидакалмом. Результаты международного мультицентрового

рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования / Л.И. Ходинка [и др.] // Рус. мед. журн. – 2003. – №5. – С. 246–249.

2. Насонова, В.А. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака / В.А. Насонова, А.Е. Каратеев // ARS MEDICA. – 2010. – № 15 (35). – С. 4–14.

3. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков [и др.]. – М., 2007. – 300 с.

4. Abatacept in psoriatic arthritis: results of a phase II study session / P.J. Mease [et al.] // Arthritis and Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P. 472.

5. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac / B. Hinz [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2003. – Vol. 74. – P. 222–235.

6. Adalimumab for Long-Term Treatment of psoriatic arthritis. Forty-Eight Week Data From the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial / D.D. Gladman [et al.] // Arthr. Rheum. – 2007. – Vol. 56, Suppl. 2. – P. 476–488.

7. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis / P.J. Mease [et al.] // Artr. Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 3279–3289.

8. Adalimumab improves joint-and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patients –reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in psoriatic arthritis trials (ADEPT) / D.D. Gladman [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 9. – P. 106.

9. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis / J. Zochling [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 442–452.

10. Boehncke, W.H. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review / W.H. Boehncke, J. Prinz, A.B. Gottlieb // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33. – P. 1447–1451.

11. Braun, J. Overview of the use of the anti-TNF agent infliximab in chronic inflammatory diseases / J. Braun, J. Sieper // Expert Opin. Biol. Ther. – 2003. – Vol. 3. – P. 141–168.

12. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study / W.J. Taylor [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2665–2673.

13. Combination of adalimumab with cyclosporine-a against single therapy in refractory psoriatic arthritis: An intern analysis of an ongoing, 12-month open, three-arm, randomized trial / G.N. Karanikolas [et

- al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 138–139.
14. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. Liorente [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2002. – Vol. 94, N 10. – P. 13–18.
15. Comparison of cyclosporine and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study / A. Sparado [et al.] // Clin. Exp. Rheum. – 1995. – Vol. 13. – P. 589–593.
16. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis / M. Perez Busquier [et al.] // Clin. Rheumatol. – 1997. – Vol. 16. – P. 154–159.
17. *Cuchacovich, M.* Leflunomide decreases joint erosion and induces reparative changes in a patients with psoriatic arthritis / M. Cuchacovich, L. Soto // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 913–920.
18. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis / N. Pipitone [et al.] // Rheumatology Oxford. – 2003. – Vol. 42. – P. 1138–1148.
19. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? / J.E. Brockbank [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 188–190.
20. *Dooley, M.* Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic diseases / M. Dooley, C. Spencer, C. Dunn // Drugs. – 2001. – Vol. 61, N 9. – P. 1351–1378.
21. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial / K.B. Gordon [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 3073–3080.
22. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) / C.L. Leonardi [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 1665–1674.
23. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) / K.A. Papp [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 1675–1684.
24. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis / C.L. Leonardi [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2014–2022.
25. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial / P.J. Mease [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 412. – P. 226–235.
26. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. Dulin [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 1998. – Vol. 31. – P. 137–142.
27. Golimumab inhibits progression of radiographic damage in patients with psoriatic arthritis: 52 weeks results from the GO-REVEAL study / A. Kavanaugh [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 116.
28. 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 / A. Kavanaugh [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P. 976–986.
29. Golimumab, a new, human, TNF alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study / A. Kavanaugh [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 136–137.
30. *Haskinsson, E.C.* A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with dislofenac in patients with Rheumatic diseases / E.C. Haskinsson, M. Irani, FF Murray // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. – 2000. – Vol. 17. – P. 1–7.
31. *Helliwell, P.S.* Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis / P.S. Helliwell, P. Hickling, V. Wright // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 57. – P. 135–140.
32. Highly increased levels of tumor necrosis factor alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid / G. Patsch [et al.] // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 24. – P. 518–523.
33. IMPACT2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT2 Trial / C. Antoni [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1150–1157.
34. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results from IMPACT 2 trial / C.E. Antoni [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1150–1157.
35. Infliximab plus methotrexate significantly improves rates of remission for methotrexate naïve psoriatic arthritis patients compared to methotrexate alone: the RESPOND trial / H. Raffayova [et al.] // Arthritis and Rheum. – 2009. – Vol. 60. – P. 470–471.

36. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise – the INSPIRE study / D.D. Gladman [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 1125–1224.
37. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise – the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis / D.D. Gladman [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 1740–1745.
38. Long term infliximab for severe psoriatic arthritis: evidence of sustained clinical and radiographic response / G. Provenzano [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 18.
39. *Marsicano L.J.* Hepatic tolerance of aceclofenac / L.J. Marsicano, M.E. Ocampo // *GEN.* – 1994. – Vol. 48. – P. 250–255.
40. *Mease, P.J.* Alefacept with metjotrexate for treatment of psoriatic arthritis: open – label extension of a randomized, double-blind, placebo-controlled study / P.J. Mease, K. Reich // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009. – Vol. 60. – P. 402–411.
41. *Mease, P.J.* Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management / P.J. Mease // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 77–84.
42. *Nash, P.* Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs / P. Nash, D.O. Clegg // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 75–77.
43. NSAID use and the risk of hospitalization for the first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland / A. Heliö-Salmivaara [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1657–1663.
44. OMERACT 7 psoriatic arthritis workshop: synopsis / D.D. Gladman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 115–116.
45. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain / E.M. Lemmel [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18, N 3. – P. 146–153.
46. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomized controlled trials of two tumor necrosis factor inhibitors / J. Fransen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1373–1378.
47. *Pratzel, H.G.* Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of prospective placebo-controlled double-blind trial / H.G. Platzel // *Pain.* – 1996. – Vol. 67. – P. 417–425.
48. Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomized double blind multicentral trial / W. Sterry [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 147.
49. Recommendations of the Italian Society for Rheumatology for the use of biological (TNF blocking) agents in the treatment in psoriatic arthritis of psoriatic arthritis / C. Salavarani [et al.] // *Clin. Exp. Rheum.* – 2006. – Vol. 24. – P. 70–78.
50. Risk and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized trials / A. Saad [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 883–890.
51. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAIDs, aspirin and combinations / A. Lanas [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55, N 2. – P. 1731–1738.
52. *Saraf, S.* Aceclofenac: a potent Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug / S. Saraf // *In latest Reviews.* – 2006. – Vol. 4. – P. 119–124.
53. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) / C.E. Antoni [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1227–1236.
54. The role of NSADI in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide / P. Sarzi-Puttini [et al.] // *Clin. Exper. Rheumatol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 17–20.
55. Treatment of psoriatic arthritis study group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: Amulnational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / J.P. Kaltwasser [et al.] // *Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1939–1950.
56. Treatment recommendations for psoriatic arthritis / C.T. Ritchlin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1387–1394.