

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Хисматуллина З.Р.<sup>1</sup>, Корешкова К.М.<sup>1</sup>, Зацепилова Г.А.<sup>2</sup>, Дорожко Л.А.<sup>2</sup>, Глимнурова Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, e-mail: saitik16@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ «РКВД №1», Уфа

Литературный обзор посвящен сравнению эффективности и безопасности противовоспалительных таргетных лекарственных препаратов, используемых при псориатическом артрите (ПсА), на базе российской и зарубежной медицинской литературы. Рассмотрено воздействие каждого биологического препарата на его терапевтические мишени, проведено клиническое сравнение препаратов, влияющих на различные этапы патогенеза псориатического артрита. Отмечены наиболее актуальные представления о современных подходах к оценке эффективности используемых препаратов на основе международных критериев с учетом оценки их влияния на скорость рентгенологического прогрессирования при данном заболевании. Приведены результаты крупных рандомизированных испытаний, оценивающих действие лекарственных препаратов на их терапевтические мишени, их краткосрочные и долгосрочные эффекты, способность задерживать рентгенологическое прогрессирование артрита и улучшать качество жизни больных. Обзор охватывает опыт применения наиболее распространенных при ПсА противовоспалительных препаратов (БПВП), а также современных представителей лекарственных средств класса «малых молекул» - генно-инженерных биологических препаратов - ингибиторов цитокинов (устекинумаб, бродалумаб), препаратов из группы гуманизированных синтетических моноклональных антител против фактора некроза опухоли-альфа, ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (апемиласт) и некоторых других, в том числе блокаторов янус-киназ (тофацинитиб), ингибиторов костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт). Рассмотрены перспективные направления лечения псориатического артрита.

Ключевые слова: ПсА; терапия; базисные противовоспалительные препараты; рентгенологическое прогрессирование; таргетные препараты.

## COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL PRODUCTS IN PSORIATIC ARTHRITIS

Khismatullina Z.R.<sup>1</sup>, Koreshkova K.M.<sup>1</sup>, Zatsepilova G.A.<sup>2</sup>, Dorozhko L.A.<sup>2</sup>, Glimnurova L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: saitik16@yandex.ru;

<sup>2</sup>GBUZ RKVD №1, Ufa

The literature review is devoted to the comparison of the efficacy and safety of anti-inflammatory targeted drugs used in psoriatic arthritis (PsA), based on Russian and foreign medical literature. The effect of each biological agent on its therapeutic targets is considered, and a clinical comparison of drugs affecting different stages of the pathogenesis of post-mortem arthritis is performed. Modern approaches to the treatment and assessment of the effectiveness of the drugs used are noted on the basis of international criteria, taking into account the standardized assessment of the dynamics of articular damage in this disease. The results of large randomized trials evaluating the mechanism of action of drugs, their short-term and long-term effects, the ability to delay X-ray progression of arthritis and improve the quality of life of patients are presented. The review covers the experience of using basic anti-inflammatory drugs (methotrexate, cyclosporine, leflunomide, sulfasalazine), as well as modern representatives of drugs of the class of "small molecules" - genetically engineered biological drugs - inhibitors of tumor necrosis factor (etanercept, infliximab, golimumab, certolizumabal, amemabol), interleukin inhibitors (ustekinumab, brodalumab), phosphodiesterase 4 inhibitors (apremilast) and some others, including Janus kinase blockers (tofacitinib), T-lymphocyte costimulation blockers (abatacept). The perspective directions of the treatment of psoriatic arthritis are considered.

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

Псориатический артрит (ПсА) - хроническое воспалительное заболевание позвоночника, суставов и энтезисов, ассоциированное с кожным псориазом [1]. При несвоевременном выявлении и нерациональной терапии заболевания при ПсА возможно прогрессирующее поражение суставов и снижение качества жизни больных. На сегодняшний день выбор эффективного и безопасного препарата для лечения ПсА представляет собой сложную, но перспективную задачу [2]. Консервативное лечение ПсА включает применение местных и системных глюкокортикоидов (ГК), нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), а также базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и препаратов из группы «малых молекул» (ГИБП) [3]. За последние годы использование таргетных препаратов представляет наиболее перспективное направление в терапии ПсА [3].

Цель исследования: изучение и сравнение безопасности, краткосрочных и долгосрочных эффектов лекарственных препаратов, используемых при псориатическом артрите (ПсА), на базе российской и зарубежной медицинской литературы.

В литературном обзоре проведен анализ российской и зарубежной научной литературы, посвященной лечению ПсА. Проведена работа с изучением данных различных клинических испытаний, анализ наиболее актуальных проблем терапии данного заболевания.

**Метотрексат (МТ).** Второй по частоте назначения (после НПВП) препарат при ПсА, относящийся к антиметаболитам фолиевой кислоты. Метотрексат подавляет синтез и репарацию ДНК и РНК, клеточный митоз, обладает невысокой специфичностью, за счет чего оказывает цитотоксическое и тератогенное действие. Метотрексат лидирует среди других БПВП в качестве средства монотерапии, а также в комбинации с НПВП и ГИБП, и является средством выбора в 39% случаев, однако эффективность метотрексата в отношении замедления прогрессирования ПсА не была подтверждена клиническими испытаниями [4]. Метотрексат способствует уменьшению боли и утренней скованности, а также развитию вторичной резистентности у больных, принимающих ГИБП [4]. По данным пятилетнего европейского исследования МРА (Methotrexate In Psoriatic Arthritis), МТ определен как препарат, не влияющий на скорость рентгенологического прогрессирования [5]. Было проведено и сравнение эффективности МТ в комбинации с инфликсимабом (ИНФ) у 115 больных ПсА в течение 16 недель. В данном исследовании ответ по ACR20/50/70 при использовании комбинации данных препаратов был достигнут у 86.3/72.5/49% против 66.7/39.6/18.8% в группе МТ соответственно [6]. К числу распространенных нежелательных реакций (НР) при приеме МТ относятся: нефропатия, нейропатия, токсическое поражение печени, костного мозга (миелосупрессия), фиброз легких [6].

**Сульфасалазин (СУЛЬФ).** Препарат действует за счет избирательного накопления в соединительной ткани с последующим высвобождением активного метаболита [7].

Эффективность сульфасалазина была подробно изучена в двойном плацебоконтролируемом исследовании длительностью 8 недель, согласно результатам которого монотерапия в группе СУЛЬФ приводила к уменьшению выраженности дактилита, энтезита, болевого синдрома [7]. Нежелательные реакции при приеме СУЛЬФ возникают примерно у 30% больных: диспепсические явления (являются обратимыми и исчезают после отмены препарата), головная боль, повышение уровня трансаминаз, головокружение [7].

**Циклоспорин (ЦС).** Иммунодепрессант, действующий за счет подавления фактора роста и дифференцировки Т-лимфоцитов, а также уменьшающий продукцию ИЛ-2. По данным рандомизированного клинического исследования (2012), прием ЦС в дозе 3 мг/кг/сут. эффективнее НПВП и ПЛ в отношении артрита и спондилита [8]. Еще одно клиническое испытание проводилось для сравнения эффективности ЦС в сочетании с адалимумабом (АДА). Результаты исследования показали, что положительный ответ по критериям PSARC в группе ЦС достиг 65% против 85 и 95% во 2 и 3 группах соответственно. Ответ по критерию ACR50 был достигнут в 36/69/87% соответственно, что позволяет считать ЦС наиболее эффективным в комбинации с ГИБП [9]. Для циклоспорина характерен ряд серьезных нежелательных реакций. Наиболее значимыми отмечают гепато- и нефротоксичность, неврологические нарушения, нефрогенную гипертензию, плоскоклеточный рак кожи [9].

**Лефлуномид (ЛЕФ).** Один из ведущих БПВП в терапии ПсА, подавляющий фермент дегидро-оротат-дегидрогеназу [10]. В отличие от ЦС и МТ, лефлуномид не имеет цитотоксического компонента, но менее эффективен в отношении псориаза кожи [10]. В 2013 году было проведено мультицентровое исследование безопасности и эффективности ЛЕФ на протяжении 24 недель у 514 пациентов. Терапия ЛЕФ привела к уменьшению выраженности дактилита, утренней скованности, боли в вовлеченных суставах и ониходистрофии (ответ по PSARC получен у 80% больных, через полгода - у 86% больных) [11]. Прием ЛЕФ уже к концу 1-го месяца способствует уменьшению ЧБС и ЧПС, и этот эффект сохраняется в течение 6 месяцев [11]. На фоне лечения у 82.8% больных зафиксированы достоверные улучшения по ВАШ, у 66.8% больных полностью разрешились явления дактилита [11]. ЛЕФ превзошел МТ по улучшению качества жизни, ЧБС при приеме ЛЕФ уменьшилось с 25 до 7, индекс PASI – с 12.7 до 5.5 баллов [12]. Для ЛЕФ характерна хорошая переносимость [12]. НР развиваются, как правило, в первые 3 месяца терапии и носят преходящий характер: диспепсия, алопеция, повышение уровня печеночных ферментов, кожный зуд, артериальная гипертензия [12].

**ГИБП.** В настоящее время при ПсА находит всё большее распространение таргетная терапия. ГИБП могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии при поражении позвоночника, синовите, энтезите, дактилите, тяжелом бляшечном и инверсном псориазе и псориатической ониходистрофии [13]. Терапию препаратами данной группы

следует рассматривать, если лечение БПВП не привело к улучшению/стабилизации процесса в течение 3-6 месяцев или привело к развитию серьезных НР, а также если не была достигнута минимальная активность заболевания [13].

**Этанерцепт (ЭТЦ).** Препарат представляет собой рекомбинантные гуманизированные антитела к фактору некроза опухоли-альфа [14]. В 2014 году было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффектов и безопасности ЭТЦ у 170 пациентов. Согласно полученным результатам, по критериям PSARC улучшение составило 84% в группе этанерцепта, PASI - 62%, ответ ACR20 был получен у 64% пациентов [14]. Улучшение по PASI 50/75 было достигнуто у 42% в группе ЭТЦ (плацебо – 0%), улучшение HAQ через 3 месяца – 64.2% в группе ЭТЦ и 9.9% в группе плацебо. Была доказана способность ЭТЦ задерживать деструкцию суставов и рентгенологическое прогрессирование, улучшать функциональную активность суставов [15]. Этанерцепт – препарат с относительно хорошей переносимостью. Среди НР выделяют постинъекционные реакции (20%), боль в груди, депрессию, оппортунистические инфекции, редко – кардиоваскулярные осложнения, базальноклеточную карциному [15].

**Инфликсимаб (ИНФ).** Препарат из группы моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа. Инфликсимаб часто используется в сочетании с МТ [16]. Безопасность и эффекты ИНФ в отношении дактилита и энтезопатий были изучены в двойном плацебоконтролируемом исследовании у 200 пациентов с ПсА. Через 3 месяца улучшение по критериям PSARC было достигнуто у 77% в группе ИНФ (плацебо - 27%), ответ по ACR20 получен у 58% в группе ИНФ (плацебо - 11%). Авторы отмечают способность ИНФ сохранять качество жизни пациентов и их физическую активность – через 4 месяца терапии ИНФ ответ по ACR20 отмечен у 65% больных (в группе плацебо – 0%). Индекс PSARC к концу исследования в группе ИНФ составил 75% [17].

**Голимумаб (ГЛМ).** Еще один препарат, представленный моноклональными антителами к ФНОα. Эффективность ГЛМ изучалась в сравнительных дозах 50 и 100 мг. По результатам исследования, в группах 50 и 100 мг ответ ACR20 к 14-й неделе был получен у 51 и 41% больных соответственно (плацебо - 9%). Также отмечался положительный ответ по индексам ACR50 и ACR70 [18]. На фоне терапии ГЛМ многие пациенты отмечали заметное уменьшение симптомов энтезита, улучшение качества жизни. Однако НР при приеме ГЛМ нередки и развиваются более чем у 60% больных (плацебо - 59%). Наиболее частыми из них являются оппортунистические инфекции (у 9%), диспепсия, повышение уровня печеночных трансаминаз [18].

**Цертолизумаба пэгол (ЦЗП).** Представляет собой модифицированный фрагмент-Fab-9 человеческих антител к ФНОα. В отличие от других мАТ, не содержит Fc-фрагмент, поэтому

не обладает цитотоксичностью [19]. Эффекты данного препарата были изучены у 409 больных, получающих ЦЗП 400 мг 1 раз в месяц или ЦЗП 200 мг 2 раза в месяц. К концу 12-й недели исследования ответ по ACR20 составил 52 и 58% соответственно. Улучшение при приеме ЦЗП наступало уже на первой неделе. Положительный ответ по критериям PSARC на 24-й неделе был несколько выше в группе с меньшей дозировкой ЦЗП – 79 и 77% соответственно. Авторами были отмечены уменьшение проявлений энтезита, дактилита, ониходистрофии в обеих группах больных. Среди НР при приеме ЦЗП наиболее характерны диспепсия (3,6%), головная боль (3,6%), инфекции дыхательных путей (7,8%) [19].

**Адалимумаб (АДА).** Представляет собой гуманизированные мАТ против ФНОα. АДА обладает клинической эффективностью и способностью задерживать рентгенологическую прогрессию при псориатическом артрите [20]. Согласно исследованию, проведенному в 2013 году, АДА демонстрирует хорошую эффективность и относительно низкую частоту развития НР вне зависимости от того, получал ли больной ранее БПВП. К концу лечения длительностью 48 недель у 151 пациента ответ по индексу ACR50/70 был зафиксирован в 44 и 30% случаев соответственно [20]. По результатам исследования, максимальный ответ по заданному критерию отмечался через полтора года от начала терапии [20]. Для АДА характерны следующие НР: оппортунистические инфекции (в 21,5%), назофарингит (17,4%), синусит (10,7%) [21].

**Устекинумаб (УСТ).** Препарат представлен полностью гуманизированными мАТ (IgG1K) против ИЛ12 и ИЛ23 [22]. УСТ - пример успешной таргетной терапии мАТ путем уменьшения экспрессии цитокинов в коже и синовии [22]. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое перекрестное исследование, в котором пациенты первой группы (n=76) получали УСТ 63 мг, вторая группа (n=70) получала ПЛ. К концу 12-й недели ответ ACR20 составил 42.1 и 14.3% соответственно, в первой группе более чем у 50% больных зафиксировано улучшение не только суставных, но и кожных проявлений [23]. В 2013 году было проведено другое плацебоконтролируемое испытание, в котором приняли участие три группы больных с ПсА: первая группа (n=205) получала препарат в дозе 45 мг, вторая группа (n=204) - 90 мг, третья (n=206) - плацебо. К 24-й неделе ответ по ACR20 был получен у 42.4/49.5/22.8% пациентов соответственно [24]. По данным российского исследования (2015), у большинства больных ответ на терапию УСТ сохранялся через 52 нед. [24]. Наиболее частыми НР являются фарингиты, синуситы, лимфопения, головная боль, повышение уровня печеночных трансаминаз и головокружение [24].

**Апремиласт (АПМ).** Низкомолекулярный ГИБП, подавляющий экспрессию ФДЭ4 – фермента, расщепляющего цАМФ [25]. Эффективность и безопасность данного препарата была изучена в исследовании PALACE у 500 больных с псориатическим артритом [25]. Первая

группа получала апремиласт в суточной дозе 60 мг, вторая – 40 мг, третья группа получала ПЛ. Через 4 месяца ответ по ACR20 был достигнут у 40/31% и 19% пациентов соответственно. Авторы отмечают отсутствие зарегистрированных оппортунистических инфекций [25]. В целом, по данным Мазурова В.И. (2018), для апремиласта характерно благоприятно соотношение «риск/польза» при долгосрочном применении [26].

**Секукинумаб (СКМ).** Высокоселективный препарат, представленный гуманизированными мАТ IgG1k против ИЛ17-А [27]. Эффекты СКМ были изучены в исследованиях ERASURE и FIXTURE [27]. В ERASURE через 3 месяца от начала терапии ответ PASI75 был получен у 81,6/71,6/4,5% исследуемых в группах СКМ по 300/150 мг либо ПЛ. В исследовании FIXTURE PASI75 был получен у 77,1/67/44/4,9% пациентов в группах СКМ 300 и 150 мг, ЭТЦ и ПЛ, а PASI90 - в 54,2/41,9/20,7/1,5% соответственно. В обоих исследованиях отмечались значимое снижение зуда и улучшение качества жизни. Наиболее высокая эффективность в группах СКМ отмечалась у тех, кто ранее получал ингибиторы ФНОα [28]. По результатам исследования FUTURE (2014), включавшего 606 пациентов, авторы характеризуют СКМ как препарат, способствующий значительной положительной динамике дактилитов, энтезитов и DAS28, замедлению рентгенологической прогрессии [28].

**Иксекизумаб (ИЗМ).** Препарат представлен гуманизированными мАТ к ИЛ-17А. Зависимость клинических эффектов от доз ИЗМ оценивалась в рамках II фазы клинического исследования у 142 пациентов, получавших ИЗМ по 75 и 150 мг. Через 12 недель ответ PASI75 был получен у 82,8/82,1% пациентов, ответ PASI100 наблюдался у 39,3/37,3% больных соответственно [29]. Эффективность и безопасность ИЗМ в сравнении с адалимумабом оценивались в РПКИ III фазы. По результатам испытания, эффективность ИЗМ 80 мг 1 раз в месяц и АДА оказалась сопоставимой: ответ ACR20 был получен у 57,9/57,4% больных [29].

**Бродалумаб (БДМ).** Препарат представляет гуманизированные мАТ против ИЛ17А. В исследовании III фазы AMAGINE1-3 более 1800 пациентов получали БДМ в дозе 70, 140, 210 или 280 мг подкожно или ПЛ [30]. Через 3 месяца ответ PASI75 составил 45/85,9/86,3/76% в группах БДМ и всего 16% в группе ПЛ. В группах БДМ 140 и 210 мг ответ PASI составил 38 и 62% соответственно. Ответ по ACR20 в группах БДМ 140 и 280 мг составил 37 и 39% против 18% ПЛ, ACR50 – 14/14/4% соответственно. Через 24 недели ACR20 в группах БДМ увеличилось до 51 и 64%. Во время исследования у 3% пациентов была зарегистрирована нейтропения 3 степени, которая разрешилась после отмены препарата [30].

**Абатацепт (АБЦ).** АБЦ показывает умеренную эффективность в отношении блокады костимуляции [31]. Эффективность АБЦ 10 мг/кг была изучена в рамках РКИ в 2011 г. в течение 6 месяцев. По результатам исследования, ответ по критериям ACR в группе АБЦ был достигнут у 48% в сравнении с 19% в группе ПЛ. Также были отмечены улучшение качества

жизни и функционального статуса, уменьшение эрозий, синовита и остеоита по данным МРТ [31]. В настоящее время АБЦ часто становится препаратом выбора в случае развития эритродермии на фоне приема инфликсимаба, а также при сохранении торпидного течения заболевания на фоне лечения БПВП в течение 3-6 месяцев [31].

**Тофацинитиб** (ТОФА). Эффект большинства цитокинов опосредован группой ферментов янус-киназ JAK [32]. ТОФА достоверно снижает резорбцию костной ткани и прогрессирование структурных изменений при ПсА [32]. В исследовании OPAL Broaden длительностью 12 месяцев 422 пациента с активным ПсА были рандомизированы в 2 группы ТОФА 5 или 10 мг 2 раза в день; АДА 40 мг или ПЛ. К 12-й неделе ответ ACR20 отмечался у 50/61/52/33% пациентов соответственно. Ответ PASI75 и улучшение по индексу HAQ-DI в группе ТОФА был статистически значимо выше, чем в группе плацебо [32]. Через 12 мес. частота ACR50 составила 45/48/41 в группах ТОФА 5/10 мг и АДА, ACR70 – 23/31/39% соответственно. К концу исследования была отмечена положительная динамика энтезита и дактилита, улучшение качества жизни в обеих группах ТОФА. Рентгенологические данные у 91-98% больных в группах ТОФА соответствовали критериям отсутствия прогрессирования [32]. Частота НР при применении ТОФА сопоставима с адалимумабом. К наиболее часто встречающимся относят: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головную боль, повышение уровня трансаминаз. В настоящее время ТОФА одобрен для лечения пациентов с бляшечным псориазом и ПсА с неэффективностью терапии синтетическими БПВП [32].

**Выводы.** В настоящее время при тяжелом течении ПсА БПВП рекомендованы как препараты первой линии. Вместе с тем, согласно рекомендациям Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) от 2015 г., использование БПВП не рекомендуется при энтезитах (в связи с их неэффективностью). Стандартом для оценки эффективности новых ГИБП при ПсА признаны ингибиторы ФНОα – данные препараты подавляют воспаление в суставах и замедляют рентгенологическое прогрессирование. Также высокую эффективность при ПсА по сравнению с ингибиторами ФНОα демонстрируют ингибиторы ИЛ - УСТ, СКМ и ИЗМ. В перспективе рассматривается возможность использования ингибиторов ИЛ в качестве средств первой линии при ПсА для предупреждения необратимых костных изменений.

### Список литературы

1. Mease P.J. Measures of psoriatic arthritis. Arthritis Care Res. 2011. Vol. 63 (S11). P. S64-S85. DOI: 10.1002/acr.20577.

2. L. Gossec, J. Smolen, C. Gaujoux-Viala, Z. Ash, H. Marzo-Ortega, D. M. van der Heijde, O. FitzGerald, D. Aletaha, P. Balint, D. Boumpas, J. Braun, F. Breedveld, G. Burmester, J. Cañete, M. D. de Wit, H. Dagfinrud, K. de Vlam, M. Dougados, P. Helliwell, A. Kavanaugh, T. Kvien, R. Landewé, T. Luger, M. Maccarone, D. McGonagle, N. McHugh, I. McInnes, C. Ritchlin, J. Sieper, P. Tak, G. Valesini, J. Vencovský, K. Winthrop, A. Zink, P. Emery. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012. Vol. 71 (1). P. 4-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200350.
3. Mease P.J. Biologic therapy for psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015. Vol. 41. P. 723-738. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.07.010.
4. Ceponis A., Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010. Vol. 28 (5). P. S132-7.
5. Gaïes E., Jebabli N., Trabelsi S., Salouage I., Charfi R., Lakhel M., Klouz A. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol*. 2012. Vol. 3. P. 123-125. DOI:10.4172/2157-7609.1000125.
6. Mease P.J., Armstrong A.W. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014. Vol. 74. P. 423-441. DOI: 10.1007/s40265-014-0191-y.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN, 2010. P. 1-65.
8. Villasenor-Park J., Wheeler D., Grandinetti L. Psoriasis: evolving treatment for a complex disease. *Cleve Clin J Med*. 2012. Vol. 79 (6). P. 413-423. DOI: 10.3949/ccjm.79a.11133.
9. Huynh D.Q., Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology*. 2014. Vol. 263. P. 1-9. DOI: 10.1093/rheumatology/keu237.
10. Goulabchand R., Mouterde G., Barnetche T., Lukas C., Morel J., Combe B. 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. Vol. 73. P. 414-419. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202641.
11. Мельниченко А.Б., Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. Псориатический артрит: клиническая картина, диагностика и терапия // *Клиническая дерматология и венерология*. 2010. № (5). С. 17-24.
12. Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L., Hensor E.M.A., FitzGerald O., Winthrop K., Heijde D. van der, Emery P., Smolen J.S., Marzo-Ortega H. 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. Vol. 71. P. 319-326. DOI: 10.1136/ard.2011.150995.



13. Fernandez S.J.L., Juanola R.X., Canete C.J.D., Alonso J.C.T., García de V.R., Silva R.Q., Ariza R.A., Gualda E.B., Santamaría E.L. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Rheumatol Clin*. 2011. Vol. 7. P. 179-188.
14. Spadaro A., Montepaone M., Lubrano E. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6 (5). P. 515-518. DOI: 10.2217/imt.14.39.
15. 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. Vol. 160 (5). P. 1040-1047. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x.9.
16. Тарадин Г.Г., Ватугин Н.Т., Антоненко Д.В., Смирнова А.С. Современные представления о фармакотерапии псориатического артрита (обзор литературы) // Современная ревматология. 2015. № 9 (4). С. 83-91.
17. Kivelevitch D., Mansouri B., Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologies*. 2014. Vol. 8. P. 169-182.
18. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P., Krueger G.G., Gladman D., Gomez-Reino J., Papp K., Zrubek J., Mudivarthi S., Mack M., Visvanathan S., Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60 (4). P. 976-986. DOI: 10.1002/art.24403.
19. Mease P.J., Fleischmann R., Deodhar A.A. 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. Vol. 73. P. 48-55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.
20. Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376. P. 957-970. DOI: 10.1056/NEJMra1505557.
21. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B., 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. Vol. 72. P. 517-524. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201244.
22. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба — нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза // Современная ревматология. 2015. № 9 (2). С. 51-56.
23. McInnes I.B., Kavanaugh A., Gottlieb A.B., Puig L., Rahman P., Ritchlin C., Brodmerkel C., Li S., Wang Y., Mendelsohn A.M, Doyle M.K., Maslyanskiy A., Shirinsky V., Bakulev A.L. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3,

multicentre, doubleblind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013. Vol. 382 (9894). P. 780-789. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.

24. Gossec L., Smolen J.S. Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015. Vol. 33 (93). P. S73-S77.

25. Arthur K., Philip J.M., Juan J.G.-R., Adewale O.A., Jürgen W., Dafna D.G., Eric L., Stephen H., Marla H., Chia C.H., Douglas H., Randall M.S., Georg S. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73 (6). P. 1020-1026. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205056.

26. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Гайдукова И.З. Место ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа в стратегии лечения псориатического артрита // Современная ревматология. 2018. № 12 (1). С. 41-46.

27. Richard G.L., Boni E.E., Mark L., Kristian R., Christopher E.M.G., Kim P., Lluís P., Hidemi N., Lynda S., Bárður S., Enrique R., Tsen F.T., Norman W., Stephen T., Thomas S., Isabelle H., Marianne N., Alexander K., Silvia H., Charis P. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials *Med*. 2014. Vol. 371. P. 326-338. DOI: 10.1056/NEJMoa1314258.

28. Klein U., Liang E., Vogel B., Kolbinger F., Bruin G., Lloyd P. Immunogenicity of the anti-IL-17A antibody secukinumab in healthy subjects and patients. *J Invest Dermatol*. 2013. Vol. 133 (1). S172.

29. Philip J.M., Désirée van der H., Christopher T.R., Masato O., Raquel S.C., Catherine L.S., Chen-Yen L., Daniel K.B., Chin H.L., Dafna D.G. Ixekizumab, an inter-leukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76. P. 79-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.

30. Papp K.A., Leonardi C., Menter A., Jean-P.O., James G.K., Gregory K., Girish A., Juan . Chris B.R., Elizabeth H.Z.T., Scott B. Brodalumab, an antiinter-leukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012. Vol. 366. P. 1181-1189. DOI: 10.1056/NEJMoa1109017.

31. Mease P., Genovese M.C., Gladstein G., Alan J.K., Christopher R., Paul P.T., Jürgen W., Orna B., Jean-Claude B., Sheila K., Leonard Si., Julie T., Dafna G. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63. P. 939-948. DOI: 10.1002/art.30176.

32. Berekmeri A., Mahmood F., Wittmann M., Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018. Vol. 14 (9). P. 719-730. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1512404.

