

Менеджмент пациентов с псориатическим артритом – анализ и обсуждение основных положений рекомендаций EULAR 2019 года

Е.Д. Егудина¹, С.А. Триполка²

¹Клиника современной ревматологии, г. Киев

²Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков

Обновленные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по фармакологическому менеджменту псориатического артрита (ПсА) 2019 года были представлены в мае 2020 года. Рекомендации составлены в соответствии со стандартизированными операционными процедурами EULAR, систематическим обзором литературы, с последующей консенсусной встречей 28 международных членов целевой группы для разработки гайдлайна.

Обновленные рекомендации включают 6 общих принципов и 12 рекомендаций. Общие принципы касаются природы ПсА и разнообразия как скелетно-мышечных, так и нескелетно-мышечных проявлений; подчеркивается необходимость совместного принятия решений пациента и врача. Рекомендации представляют стратегии лечения, касающиеся фармакологической терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты и местные инъекции глюкокортикоидов предлагаются в качестве инициальной терапии; для пациентов с артритом и плохими прогностическими факторами, такими, как полиартрит или моноартрит/олигоартрит, сопровождаемые дактилитом или повреждением суставов, рекомендуется быстрое начало применения обычных синтетических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП). Если цель лечения не достигнута с помощью этой стратегии, следует инициировать биологические БМАРП (ББМАРП), нацеленные с учетом поражения кожи на фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-17А или ИЛ-12/23. Если преобладает аксиальное заболевание, то ингибитор ФНО или ингибитор ИЛ-17А следует принимать в качестве БМАРП первой линии.

Применение ингибиторов янус-киназы рассматривается, в первую очередь, после неэффективности ББМАРП. Ингибирование фосфодиэстеразы-4 предлагается для пациентов, которым не подходят другие препараты, как правило, в контексте легкой степени заболевания. Рассматриваются переключение препаратов и снижение доз в фазе устойчивой ремиссии. Этот гайдлайн предоставляет обновленный консенсус по фармакологическому лечению ПсА, основанный на сочетании фактических данных и экспертного мнения.

Ключевые слова: рекомендации, EULAR, псориатический артрит, дактилит, энтезит, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты.

Management of patients with psoriatic arthritis – analysis and discussion of the main points of the EULAR recommendations 2019

Ye.D. Yehudina, S.A. Trypilka

Updated recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) on the pharmacological management of psoriatic arthritis (PsA) 2019 were presented in May 2020. The recommendations are compiled in accordance with the standardized EULAR operating procedures, a systematic review of the literature, followed by a consensus meeting of 28 international members of the task force for guideline development.

Updated recommendations include 6 general principles and 12 recommendations. General principles relate to the nature of PsA and the diversity of both musculoskeletal and non-musculoskeletal manifestations; emphasizes the need for joint decision-making by the patient and the doctor. The recommendations represent treatment strategies for pharmacological therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and local injections of glucocorticoids are offered as initial therapy; for patients with arthritis and poor prognostic factors, such as polyarthritis or monoarthritis/oligoarthritis, accompanied by dactylitis or joint damage, it is recommended that the usual synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) be started quickly. If the treatment objective is not achieved using this strategy, biological DMARD (bDMARD) should be initiated, targeting tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-17A, or IL-12/23 taking into account skin lesions. If axial disease predominates, an TNF inhibitor or an IL-17A inhibitor should be started as a first-line DMARD.

The use of Janus kinase inhibitors is considered primarily after the ineffectiveness of bDMARD. Inhibition of phosphodiesterase-4 is proposed for patients who are not suitable for other drugs, usually in the context of a mild disease. The switching of drugs and dose tapering in the phase of sustained remission are considered. This guideline provides an updated consensus on the pharmacological treatment of PsA based on a combination of evidence and expert opinion.

Keywords: recommendations, EULAR, psoriatic arthritis, dactylitis, enthesitis, disease modifying antirheumatic drugs.

Менеджмент пацієнтів із псоріатичним артритом – аналіз і обговорення основних положень рекомендацій EULAR 2019 року

Є.Д. Єгудіна, С.А. Триполка

Оновлені рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) з фармакологічного менеджменту псоріатичного артриту (ПсА) 2019 року були представлені в травні 2020 року. Рекомендації складені за стандартизованими операційними процедурами EULAR, систематичним оглядом літератури, з подальшою консенсусною зустріччю 28 міжнародних членів цільової групи для розробки гайдлайна. Оновлені рекомендації включають 6 загальних принципів і 12 рекомендацій. Загальні принципи стосуються природи ПсА і різноманітності як скелетно-м'язових, так і нескелетно-м'язових проявів; підкреслюється необхідність спільного ухвалення рішень пацієнта і лікаря. Рекомендації представляють стратегії лікування, що стосуються фармакологічної терапії. Нестероїдні протизапальні препарати та місцеві ін'єкції глюкокортикоїдів пропонуються в якості ініціальної терапії; для пацієнтів з артритом і поганими прогностичними факторами, такими, як поліартрит або моноартрит/олігоартрит, які супроводжуються дактилітом або пошкодженням суглобів, рекомендується швидкий початок застосування звичайних синтетичних хворобо-модифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАРП). Якщо мета

лікування не досягається за допомогою цієї стратегії, слід ініціювати біологічні ХМАРП (бХМАРП), націлені на фактор некрозу пухлини (ФНО), інтерлейкін (ІЛ)-17А або ІЛ-12/23 з урахуванням ураження шкіри. Якщо переважає аксіальне захворювання, інгібітор ФНО або інгібітор ІЛ-17А слід застосовувати в якості ХМАРП першої лінії.

Застосування інгібіторів янус-кінази розглядається насамперед після неефективності бХМАРП. Інгібування фосфодіестерази-4 пропонується для пацієнтів, яким не підходять інші препарати, зазвичай у контексті легкого ступеня захворювання. Розглядаються перемикання препаратів і зниження доз у фазі стійкої ремісії. Цей гайдлайн надає оновлений консенсус щодо фармакологічного лікування ПсА, який ґрунтується на поєднанні фактичних даних і експертної думки.

Ключові слова: рекомендації, EULAR, псоріатичний артрит, дактиліт, ентезіт, хворобо-модифікуючі антиревматичні препарати.

Псоріатический артрит (ПсА) представляет собой заболевание с гетерогенными проявлениями у пациентов с манифестным или латентным псориазом. Клинические признаки включают как скелетно-мышечные, так и внесуставные проявления. К последним относятся поражение кожи, ногтей, кишечника (воспалительное заболевание кишечника) и глаз (увеит). Кроме того, активный хронический ПсА ассоциируется с сердечно-сосудистыми, психологическими и метаболическими коморбидностями [16, 22], которые наряду с костно-мышечными проявлениями создают значительную нагрузку на пациента, влияя на качество жизни, а также увеличивая смертность [44].

Лечение пациентов с ПсА включает нефармакологические и фармакологические подходы. Количество болезней-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) для менеджмента пациента с ПсА увеличилось за последнее десятилетие. Теперь это не только обычные синтетические БМАРП (сБМАРП), такие, как метотрексат (МТК), сульфасалазин и лефлуномид и ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО), но также и другие биологические БМАРП (бБМАРП), нацеленные на различные цитокины, такие, как факторы некроза опухоли (ФНО), интерлейкин (ИЛ)-12/23 и ИЛ-17А, а также таргетные синтетические БМАРП (тсБМАРП), которые ингибируют фосфодіестеразу-4 (ФДЭ4) или янус киназу (ЯК). Эти новые препараты были исследованы в краткосрочных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. Однако сравнительных анализов различных лекарственных препаратов, важных для

клинической практики, немного. И в перспективе клиницисты безусловно нуждаются в более четких руководствах при принятии решений.

Европейская антиревматическая лига (EULAR) впервые разработала рекомендации по фармакологическому менеджменту ПсА в 2011 году, затем обновила их в 2015 году. Эти рекомендации были сфокусированы на скелетно-мышечных аспектах заболевания и охватывали спектр проявлений ПсА от легких до крайне тяжелых [19, 20]. Однако, учитывая быстрое развитие новых препаратов, в 2019 году стало необходимым дальнейшее обновление рекомендаций 2015 года, чтобы учесть последние полученные данные и выводы, касающиеся фармакологических методов лечения ПсА.

Методы

При составлении рекомендации использовались обновленные стандартизированные инструкции EULAR [53]. В октябре 2018 года руководящая группа, состоящая из 5 ревматологов, научных сотрудников, исследователей и медицинских работников, определила вопросы, которые должны были быть решены, используя систематический обзор литературы (СОЛ). СОЛ проводили на основании исследовательских работ 2015–2018 годов, была проанализирована эффективность терапии как на поражение кожи и ногтей, так и на скелетно-мышечные проявления у пациентов с ПсА, однако акцент был сделан на последние [30]. Из 5528 прошедших скрининг исследований, 181 были детально оценены на соответствие критериям и 56 публикаций (33 статьи

Цель	Домен заболевания										
	Артрит (ACR 70)		Физическая активность (HAQ)		Кожа (PASI)		Энтезиты		Дактилит		Рентгенографическое повреждение PsA-mSvdHS
ФНО											
ИЛ-17А											
CD 80/86											
ИЛ-6											
ИЛ-23-p-19	ГКМ	РКМ	ГКМ	РКМ	ГКМ	РКМ	ГКМ	РКМ	ГКМ	РКМ	
ЯК											
ФДЭ-4											

	Статистически лучше по сравнению с плацебо
	Статистически лучше по сравнению с плацебо в предварительно заданных ретроспективных анализах
	Нет статистических различий по сравнению с плацебо, клинические наблюдения эффективности
	Нет различий по сравнению с плацебо
	Не оценивалось

Примечания: ACR – Американская коллегия ревматологов; CD – кластер дифференциации; PASI – индекс степени тяжести псориаза; ФДЭ4 – ингибитор фосфодіестеразы-4; PsA-mSvdHS – модифицированный счет Sharp van der Heijde псоріатического артрита; ГКМ – гуселкумаб; HAQ – индекс инвалидности для оценки состояния здоровья; ИЛ – интерлейкин; ЯК – янус-киназа; РКМ – рисанкизумаб; ФНО – фактор некроза опухоли.

Рис. 1. Эффективность болезней-модифицирующих антиревматических препаратов согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований стратифицирована по механизму действия препаратов и домену болезни [30]

по эффективности и 23 по безопасности) были окончательно включены в СОЛ. Были представлены результаты эффективности того или иного препарата в зависимости от механизма действия и домена заболевания (рис. 1).

В мае 2019 года руководящая и целевая группы интегрировали имеющуюся информацию о менеджменте ПсА в практические рекомендации. Целевая группа состояла из 28 человек из 15 европейских стран с 15 различными системами здравоохранения: 21 ревматолог, 2 пациента с ПсА, 1 медработник, 1 дерматолог и 3 стипендиата/стажера по ревматологии. Целевая группа насчитывала более 30% новых членов по сравнению с 2015 годом. Тем не менее процесс был основан не только на доказательных данных, но и на опыте и консенсусе в соответствии с трехуровневыми принципами доказательной медицины, которые включают клиническую науку (исследования), восприятие и ожидания пациентов, а также опыт врачей. При обсуждении расстановки приоритетов препаратов учитывалось соотношение пользы и затрат, поскольку новые эффективные методы лечения накладывают значительное бремя на бюджеты здравоохранения стран EULAR и других.

Руководство по лечению включает не только соображения по безопасности и эффективности, но также сосредоточено на стоимости лечения, в частности, когда различные методы лечения имеют схожую эффективность и безопасность. Каждая рекомендация подробно обсуждалась как в небольших (секционных) группах, так и на пленарных заседаниях до достижения консенсуса.

Результаты

Текущие рекомендации приведены в табл. 1, а изменения по сравнению с предыдущими – в табл. 2. Принципы не касаются топических фармакологических методов лечения, основной акцент сделан на скелетно-мышечных проявлениях. Как и прежде, обновленные рекомендации предназначены для различных заинтересованных сторон:

1) эксперты, занимающиеся лечением пациентов с ПсА, особенно ревматологи и другие медицинские работники, а также врачи общей практики, дерматологи и другие специалисты;

2) пациенты с ПсА, которые могут использовать эти рекомендации для получения информации о текущих методах лечения, стратегиях лечения и возможностях;

3) другие заинтересованные стороны, в том числе должностные лица правительства и больниц, организации пациентов, регулирующие органы и учреждения по возмещению.

Общие принципы

Для оптимального ведения пациентов с ПсА помимо фармакологических методов лечения также необходимы нефармакологические стратегии, такие, как обучение пациентов и регулярные физические упражнения, а при псориазе кожи – местное лечение. Несистемные и нефармакологические методы лечения не рассматриваются в данных рекомендациях. Общие принципы остались практически неизменными по сравнению с 2015 годом (табл. 2). Принцип А относится к гетерогенной и потенциально тяжелой природе ПсА, принцип В касается важности совместного принятия решений с пациентом, а также затрат на лечение. Действительно, хотя эффективность и безопасность считаются ключевыми факторами процесса принятия решений, комитет отметил, что стоимость лечения также должна учитываться.

Современные БМАРП являются дорогостоящими и недоступными для многих пациентов в менее богатых странах, но даже и в богатых странах системы социального обеспечения могут препятствовать предоставлению определенных

лекарственных препаратов значительной части пациентов по причинам стоимости. Тем не менее EULAR заявляет, что все пациенты с активным и/или тяжелым (не обязательно высокоактивным) ПсА должны иметь право на назначение лечения, которое им необходимо для оптимизации качества их жизни. Следует отметить, что в последнее время стоимость некоторых лекарств значительно снизилась благодаря доступности биосимиляров и снижению стоимости биооригиналов, но эти преимущества распространяются не во всех странах.

Принципиальный статус ревматолога как основного лица, занимающегося ведением пациентов с ПсА, рассматривается в принципе С. Ревматологи обладают оптимальными знаниями и широким опытом использования всех типов БМАРП, включая оценку результатов эффективности, оценку риска при назначении и знание роли сопутствующих заболеваний. Роль медсестер и других медицинских работников в менеджменте ПсА в связи с принципами А и В также была рассмотрена целевой группой. В то время как ревматологи являются главными врачами при лечении ПсА, в некоторых регионах мира количество таких специалистов недостаточное, следовательно другие специалисты могут заниматься такими пациентами, поэтому используется термин «в первую очередь». Там, где не хватает ревматологов, рабочая группа признала вклад других врачей, обладающих соответствующими ревматологическими знаниями, и добавила этот пункт в программу дальнейших исследований.

Целью лечения является купирование воспаления и оптимизация качества жизни пациента (принцип D, табл. 1) [20]. Также была подчеркнута важность таких симптомов, как усталость, повышенная утомляемость и слабость [21, 22]. Последние два общих принципа рекомендаций относятся к стратегии лечения и были изменены. Принцип E является новым всеобъемлющим принципом, который подтверждает важность оценки всех скелетно-мышечных проявлений у пациентов с ПсА: это относится не только к периферическому артриту, но также к энтезиту, теносиновииту, тендиниту, дактилиту и воспалительным аксиальным заболеваниям. Принцип F (в 2015 году – принцип E) теперь включает в себя термин «немышечно-скелетное поражение», заменив термин «внесуставные» проявления, и относится к ПсА-ассоциированным поражением органов, а именно: псориаз, увеит и воспалительные заболевания кишечника.

Термин «внесуставные проявления» считался неясным, для некоторых он включал осевые или энтезальные симптомы [46]. Хотя следует учитывать все немышечно-скелетные проявления, псориаз (кожное проявление), безусловно, является наиболее значимым вовлечением. Что касается коморбидностей, то помимо сердечно-сосудистых заболеваний подчеркивается роль депрессии в связи с ее высокой частотой и влиянием на пациента [16, 21, 26, 44]. Список коморбидностей не является исчерпывающим, следует учитывать и другие сопутствующие заболевания.

Рекомендации

Были сформулированы двенадцать рекомендаций (табл. 1 и 2), которые легли в основу алгоритма менеджмента пациента с ПсА (рис. 2). В табл. 1 представлены категории доказательств, степень рекомендации и уровень согласия для каждого из пунктов. Следует иметь в виду, что индивидуальные характеристики заболевания в соответствии с комплексным характером ПсА могут по-разному отвечать на конкретные методы лечения и, таким образом, требуется использование отдельных инструментов оценки для каждого проявления. Эта вариабельность, а также противопоказания и риски должны быть приняты во внимание. Следует помнить, что баланс между эффективностью и безопасностью всегда за-

висит от характеристик конкретного пациента. И табл. 1, и рис. 2 обобщают рекомендации в сокращенном виде, а сопровождающий текст содержит более подробную информацию о фактических данных и процессе обсуждения и должен рассматриваться как неотъемлемая часть рекомендаций.

Рекомендация 1. *Лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания путем регулярной оценки активности и соответствующей коррекции терапии.*

В этой рекомендации подчеркивается важность подхода «лечение до цели» (treat-to-target – T2T). Стратегия T2T включает определение цели, соблюдение правил мониторинга, терапевтической коррекции. Рекомендации T2T для ПсА обновлены [51, 52]. Эта точка зрения была слегка перефразирована и теперь четко указывается, что ремиссия или низкая активность заболевания должны быть целевыми [18]. В настоящий момент нет четких критериев ремиссии при ПсА, и она рассматривается, как устранение воспаления.

Рекомендация 2. *Нестероидные противовоспалительные препараты можно использовать для уменьшения скелетно-мышечных признаков и симптомов.*

Как и в предыдущих версиях, рабочая группа продолжает рекомендовать использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для облегчения симптомов [20]. Соотношение пользы и рисков НПВП следует всегда тщательно продумывать, особенно в этой популяции пациентов с частыми сердечно-сосудистыми коморбидностями. Целевая группа отметила, что в отличие от ревматоидного артрита для незначительного синовита при ПсА или несинвиальных признаков, включая осевые симптомы, одних НПВП может быть достаточно для контроля симптомов, особенно при сопутствующих локальных инъекциях глюкокортикоидов (см. рекомендацию 3). Существует мало данных об эффективности НПВП при энтезитах. У пациентов с периферическим артритом при необходимости НПВП следует комбинировать с БМАРП (см. рекомендации 4 и 5).

НПВП не показали какой-либо эффективности при псориазе кожи. При наличии периферического артрита монотерапия НПВП без БМАРП не должна превышать 1 мес, в случае если активность болезни сохраняется, следует рассмотреть другие возможности лечения. При доминировании осевого или энтезального вовлечения в клинической картине продолжительность терапии НПВП может быть увеличена до 12 нед при условии, что они уже вызвали уменьшение симптомов на 4-й неделе [54]. Если цель лечения не достигнута, следует назначать другие методы лечения, как описано в рекомендациях 9, 10.

Рекомендация 3. *Местные инъекции глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве дополнительной терапии при ПсА; системные глюкокортикоиды могут использоваться с осторожностью в самой низкой эффективной дозе.*

Эта рекомендация не изменилась по сравнению с 2015 годом, но была переупорядочена для лучшего соответствия различным этапам лечения (рис. 2) [20]. Следует также отметить, что глюкокортикоидная терапия должна использоваться только в течение короткого периода времени. Целевая группа не рекомендует использовать системные глюкокортикоиды для лечения аксиального заболевания [20].

Рекомендация 4. *У пациентов с полиартритом следует быстро начать лечение сБМАРП, причем метотрексат предпочтителен для пациентов с соответствующим поражением кожи.*

Основным изменением в рекомендациях 4 и 5 2015 года является разделение полиартикулярного и олигоартикулярного вовлечения суставов, подчеркивая, что полиартрит имеет худший прогноз. Целевая группа определила полиартикулярное заболевание пяти или более активных (опухших)

суставов [29]. Пациенты с полиартикулярным заболеванием должны получать сБМАРП либо в качестве препарата первой линии, либо после короткого курса НПВП.

«Быстрое» – предполагает начало сБМАРП в зависимости от тяжести клинических проявлений или сопутствующих заболеваний, причем отсрочка в назначении не должна превышать 2 нед от момента установления диагноза. Рекомендация 4 была расширена – в предыдущей рекомендации 3 (2015 г.) она звучала как «большое количество припухших суставов» в качестве плохого прогностического признака, требующего быстрого («раннего») назначения БМАРП.

Эта рекомендация, а также рекомендация 5, указывают на использование сБМАРП в менеджменте ПсА в качестве БМАРП первой линии. Такой приоритет сБМАРП над бБМАРП отражает согласованное мнение экспертов в рамках рабочей группы. Подчеркнут баланс рисков и пользы сБМАРП и, в частности, МТК над биологическими препаратами, а также их более низкая стоимость. Однако данные, подтверждающие использование МТК при ПсА, невелики и включают только небольшие или неубедительные клинические испытания, а также косвенные доказательства, вытекающие из исследования TICOPA, и данные наблюдательных исследований [9, 23, 24].

Тем не менее исследование SEAM-PsA, которое было частью СОЛ, показало, что МТК обладает сходной эффективностью при оценке суставного счета, поражении кожи, энтезите, дактилите и физической функции как этанерцепт или даже этанерцепт плюс МТК [36]. Учитывая это сходство эффективности и различия в затратах, это исследование также подтверждает решение целевой группы разместить МТК и другие сБМАРП на вершине терапевтического алгоритма (рис. 2).

Целевая группа отмечает, что пациенты могут испытывать побочные эффекты и не хотят принимать МТК. Отсутствуют данные, свидетельствующие, что МТК хуже переносится при ПсА, чем при ревматоидном артрите. Общий многолетний опыт применения МТК должен быть частью информации, предоставляемой пациенту в процессе совместного принятия решения [42]. Как сообщается в реестрах, в настоящее время МТК по-прежнему широко используется в повседневной практике, имеет высокую длительность лечения и эффективен в контрольных группах большинства клинических исследований, в которых контроль заболевания с помощью монотерапии МТК является удовлетворительным.

МТК является препаратом выбора среди сБМАРП для пациентов с «соответствующим» поражением кожи – распространенным (поражение поверхности тела >10%), либо как значимый для пациента: ограниченный псориаз, приводящий к значительному воздействию на качество жизни (например, лицо/руки/ноги/половые органы). МТК доказал свою эффективность при псориазе кожи, фигурирует в руководствах по лечению псориаза и стал стандартом для лечения псориаза кожи во многих странах [6, 39]. С другой стороны, основным побочным эффектом МТК является гепатотоксичность, и данные о положительном влиянии МТК на сердечно-сосудистые заболевания при ПсА противоречивы [43].

Принимая во внимание все эти элементы, рабочая группа сочла постепенный подход к интенсификации лечения ПсА наиболее подходящим и предложила сБМАРП (обычно МТК) в качестве терапии первой линии. МТК следует назначать, пытаясь достичь 25 мг в неделю в качестве оптимальной дозы и с добавлением фолиевой кислоты. Другие сБМАРП также показали эффективность при ПсА и могут рассматриваться на этой стадии (хотя и с меньшей эффективностью для кожи). К ним относятся лефлуноמיד и сульфасалазин [47]. Циклоспорин не рекомендуется для ПсА.

Если улучшение не превышает 50% по данным комплексных мер оценки для ПсА в течение 3 мес, или цель лечения не достигнута через 6 мес терапия, то сБМАРП не должна проводиться дольше (рис. 2).

Рекомендация 5. У пациентов с моноартритом или олигоартритом, особенно с плохими прогностическими факторами, такими, как структурное повреждение, высокая скорость оседания эритроцитов / С-реактивный белок, дактилит или поражение ногтей, следует рассмотреть сБМАРП.

Эта рекомендация подчеркивает, что пациентам с олигоартикулярным заболеванием (подобно пациентам с полиартритом) должен быть быстро назначен сБМАРП при наличии плохих прогностических факторов. Что касается факторов, связанных с плохим прогнозом (в данном случае определяемых как рентгенографические), СОЛ идентифицировал вовлечение ногтей в дополнение к факторам, представленным в 2011 и 2015 годах, и этот элемент был добавлен в рекомендацию [13]. Дактилит ранее рассматривался вместе с энтезитом (рекомендация 9 – 2015 г.). Тем не менее эти проявления были разделены. Целевая группа считает, что дактилит отличается с точки зрения физиопатологии, диагностики и прогноза, поскольку он связан с рентгенографическими изменениями при ПсА, тогда как энтезит – нет. Кроме того, хотя данные хорошего качества отсутствуют, недавние исследования показывают эффективность МТК при дактилите [36]. Таким образом, дактилит следует лечить аналогично артриту. Следует отметить, что НПВП не продемонстрировали эффективность при дактилите.

Рекомендация 6. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, следует начинать терапию БМАРП, когда имеется соответствующее поражение кожи предпочтительными являются ингибитор ИЛ-17 или ингибитор ИЛ-12/23.

Данная рекомендация касается пациентов с периферическим артритом, у которых отмечена неэффективность или непереносимость хотя бы одного сБМАРП. Этим пациентам рабочая группа рекомендует БМАРП. У некоторых пациентов (у кого нет плохих прогностических факторов или низкая активность заболевания) может быть рассмотрен переход ко второму сБМАРП, как ранее было указано в рекомендациях 2015 года [20]. Целевая группа подробно обсудила вопрос о легитимности БМАРП в качестве первой стратегии. Обсуждение было сосредоточено на эффективности и безопасности, а также на затратах. Было отмечено, что многие пациенты удовлетворительно реагируют на МТК и хорошо его переносят. Считается, что немедленное начало терапии БМАРП является чрезмерной стратегией лечения, что продемонстрировано в исследовании SEAM-PsA. Однако если преобладает энтезальное или осевое воспалительное вовлечение, предлагается более раннее назначение БМАРП, поскольку сБМАРП неэффективны в таких случаях (см. рекомендации 9 и 10).

В то время как в рекомендациях 2015 года указывалось, что «обычная практика» – начало терапии с иФНО среди других БМАРП, в текущем обновлении больше не проводится различия между иФНО, ингибиторами ИЛ-12/23 (иИЛ-12 / 23) и ингибиторами ИЛ-17 (иИЛ-17).

СОЛ подтвердили эффективность иФНО в отношении ПсА, и в настоящее время существуют обнадеживающие долгосрочные данные о безопасности этих препаратов, включая данные, указывающие на то, что частота злокачественных новообразований не увеличивается [10, 25]. Препараты, нацеленные на ИЛ-12/23 и ИЛ-17, также эффективны по сравнению с плацебо, и долгосрочная безопасность представляется благоприятной [30]. В дополнение к секукинумабу, после рекомендаций 2015 года был утвержден второй иИЛ-17, иксекизумаб, демонстрирующий аналогичный профиль эффективности и безопасности [32, 40]. Важно отметить, что исследователи,

сравнивающее иксекизумаб и адалимумаб, показало одинаковую эффективность этих препаратов для костно-мышечных поражений [37]. Эффективность иИЛ-12/23 устекинумаба на суставные проявления меньше, чем у иИЛ-17, тем не менее данные обсервационных исследований указывают на аналогичный ответ по сравнению с иФНО [48].

Кроме того, рабочая группа отметила, что недавние исследования биологических препаратов, нацеленных на субъединицу IL-23-p19 (гуселкумаб, ризанкизумаб, тилдракизумаб), представляются обнадеживающими, и что нацеливание на этот путь при лечении показало превосходную эффективность при псориазе [4, 12, 34].

Таким образом, предлагаемый порядок назначения БМАРП не указан в данной рекомендации. Общая картина безопасности этих трех категорий БМАРП оказалась приемлемой [30]. Риски иФНО хорошо известны из крупных рестров долгосрочной безопасности этих препаратов. Известно, что иИЛ-17 могут увеличить частоту локального кандидоза, при этом мониторинг возможного повышенного риска воспалительных заболеваний кишечника все еще продолжается [38]. В любом случае безопасность назначения каждого препарата всегда должна тщательно рассматриваться у каждого пациента. Собранные воедино данные об эффективности и безопасности в отношении лечения ПсА, целевая группа не нашла причин для того, чтобы в настоящее время расставлять приоритеты среди БМАРП (рис. 2).

Напротив, в сравнительных исследованиях по лечению псориаза и ПсА как иИЛ-12/23, так и иИЛ-17 показали более высокую эффективность для лечения кожных проявлений, чем иФНО [5, 45]. Эти доказательства оправдывают вторую половину рекомендации, которая поощряет использование иИЛ-12/23 или иИЛ-17 у пациентов с соответствующим поражением кожи (обширное или важное для пациента, как указано выше). При выборе первого БМАРП необходимо учитывать дифференциальное влияние на некоторые скелетно-мышечные и немышечно-скелетные проявления, а также сопутствующие заболевания, такие, как метаболический синдром.

Хотя ингибирование ИЛ-12/23 эффективно для поражения кожи, оно может быть неэффективным для осевого вовлечения. Ингибирование ИЛ-17 не подходит для пациентов с сопутствующим воспалительным заболеванием кишечника, для которых одобрены моноклональные антитела к ингибиторам ФНО и ИЛ-12/23, а при наличии увеита моноклональное антитело к ФНО является предпочтительным в качестве первого и второго БМАРП [49].

Обсуждалась проблема монотерапии с использованием БМАРП в сравнении с комбинированной терапией с сБМАРП [1, 3]. В настоящее время рекомендуется продолжать прием МТК с БМАРП (используя последний в качестве дополнительной стратегии) у пациентов, которые уже принимают этот препарат и хорошо его переносят. Однако рабочая группа признала, что на сегодняшний день нет четких доказательств того, что комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия, за исключением небольшого снижения иммуногенности, которое имеет сомнительное клиническое значение [56]. Отмечается, что доза МТК может быть снижена у пациентов, показывающих хороший ответ на биологический препарат, особенно когда есть опасения по поводу токсичности МТК. Тем не менее требуется больше данных и исследований, касающихся комбинированной стратегии лечения.

Рекомендация 7. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП и, по крайней мере на один БМАРП, или когда сБМАРП не являются препаратами выбора, можно рассмотреть ингибитор ЯК.

На данный момент единственным ингибитором ЯК (иЯК), одобренным для ПсА, является тофацитиниб. Согласно СОЛ, для поражения суставов тофацитиниб имеет такую же эффективность, как и адалимумаб (иФНО), но эффективность при псориазе кожи намного ниже [17, 30]. Также известны данные о достаточной эффективности тофацитиниба в популяциях с недостаточным ответом на иФНО [30]. Согласно утверждению Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), тофацитиниб надо назначать с МТК.

Следует быть настороженным по поводу некоторых инфекций, особенно герпес зостер, тромбоза глубоких вен, особенно на фоне приема высокой дозы тофацитиниба, которая не одобрена для ПсА. Однако обычная доза 5 мг два раза в день, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и пожилых, тоже может привести к таким нежелательным явлениям [14, 17]. На сегодняшний день два других иЯК находятся в стадии разработки для ПсА. Филготиниб продемонстрировал многообещающую эффективность в исследовании II фазы, а упадацитиниб был одобрен для применения при ревматоидном артрите и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении ПсА [35].

Принимая все это во внимание, а также общий принцип предпочтения лекарств, целевая группа предложила назначение иЯК либо после неадекватного ответа или непереносимости, по крайней мере к одному ББМАРП, либо когда ББМАРП считается неподходящим. «Неподходящим» означает, например, несоблюдение режима инъекций или сильное предпочтение пациентом перорального препарата (в соответствии с всеобъемлющим принципом А, касающимся «совместного принятия решений»). Тем не менее стандартным наиболее приемлемым подходом является назначение сБМАРП, за которым следует ББМАРП, затем другой ББМАРП или иЯК.

Рекомендация 8. У пациентов с легким заболеванием и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, которым не подходит ни ББМАРП, ни иЯК, можно рассмотреть ингибитор ФДЭ-4.

Как и в обновлении 2015 года, в этих рекомендациях остается особое место для апремиласта: его следует использовать только в случае неудачи терапии сБМАРП и невозможности назначения ББМАРП и иЯК. При этом эффективность апремиласта выявлена только при лечении пациентов с относительно легким заболеванием или тех, кому противопоказаны другие препараты, например, у пациентов с хроническими инфекциями. Легкое заболевание определяется как поражение только нескольких суставов (четыре или менее, то есть олигоартикулярное заболевание), более низкая активность заболевания, оцененная по композитным шкалам и/или ограниченное поражение кожи. Причиной использования апремиласта, в первую очередь при легких заболеваниях, является отсутствие ответа по шкале АCR70 в клинических испытаниях с апремиластом и иногда не отличающейся от плацебо [11, 41, 55].

Более того, рентгенографические признаки, демонстрирующие болезнь-модифицирующий потенциал препарата, по-прежнему отсутствуют, и поэтому он не подходит для пациентов с плохими прогностическими факторами. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование с применением апремиласта при олигоартикулярной болезни [8]. Уровень согласия с этой рекомендацией был ниже, чем у других, что свидетельствует о различных мнениях экспертов о назначении этого препарата.

Рекомендация 9. У пациентов с определенным энтезитом и недостаточным ответом на НПВП или местные инъекции глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ББМАРП.

По сравнению с рекомендацией 8 (2015 г.) термин «активный энтезит» был заменен на «определенный энтезит», а последняя часть, в которой говорится, что «в настоящее время практикуется использование иФНО», была опущена. У пациентов с энтезитом НПВП локальные глюкокортикоиды являются лечением первой линии. В случае недостаточного ответа, непереносимости или противопоказаний к применению НПВП, учитывая, что сБМАРП не эффективны при энтезите, можно использовать ББМАРП (нацеленный на ФНО, ИЛ-17 или ИЛ-12/23). Термин «энтезит» предполагает наличие воспаления, а не только энтезальной боли, поэтому добавлен термин «определенный» во избежание чрезмерного лечения триггерной боли, которая имеет другие основные причины (такие, как сопутствующие широко распространенные болевые синдромы) [15].

Хотя сонография или МРТ являются наиболее доказательными методами исследования, подтверждающие наличие энтезита, клинического обследования может быть достаточно. Так, при наличии характерных асимметричных болезненных точек в области энтезисов, наличие клинического отека могут позволить врачу дифференцировать данное заболевание [28]. Что касается терапии ББМАРП, то целевая группа считает, что все ББМАРП обладают схожей эффективностью при энтезите, и, следовательно, предпочтением для иФНО было удалено.

Рекомендация 10. У пациентов с преимущественно аксиальным заболеванием, которое активно и имеет недостаточный ответ на НПВП, следует рассмотреть терапию ББМАРП, которая в соответствии с современной практикой является иФНО; при соответствующем поражении кожи предпочтительным агентом является иИЛ-17.

В 2015 году преобладающее (или очень значительное) осевое вовлечение было рассмотрено в рекомендации 9. Формулировка текущей рекомендации была частично приведена в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению спондилоартрита (ASAS)/EULAR для лечения аксиального спондилоартрита (аксСпА) [54], за исключением того, что они еще не учитывают использование ИЛ-17. Это отражает тот факт, что в ситуации с преимущественным аксиальным заболеванием иФНО по-прежнему являются препаратами выбора среди ББМАРП. Отмечено, что секукинумаб, продемонстрировавший эффективность в отношении аксСпА, недавно показал эффективность и у пациентов, у которых преобладал аксиальный ПсА [2]. Однако опыт с ингибированием ИЛ-17 с точки зрения долгосрочной эффективности и безопасности в отношении аксСпА и аксиального ПсА ограничен. При преимущественно аксиальном ПсА, при наличии соответствующего поражения кожи, иИЛ-17 предпочтительнее, чем иФНО, учитывая большую эффективность иИЛ-17 для кожных проявлений [38].

Следует подчеркнуть, что в случае сопутствующего воспалительного заболевания кишечника или увеита предпочтительным является иФНО (моноклональное антитело). Стоит отметить, что иИЛ-12/23 не показали эффективности в отношении аксСпА [50]. Таким образом, ввиду отсутствия четкой эффективности, препараты, нацеленные на ИЛ-12/23 и абатацепт (см. также рекомендацию 11), не показаны для пациентов с преимущественно аксиальным вовлечением [50].

Рекомендация 11. У пациентов, которые не реагируют адекватно или не переносят ББМАРП, следует рассмотреть возможность переключения на другой ББМАРП или тсБМАРП, включая одно переключение внутри класса препаратов.

Данная рекомендация немного расширена по сравнению с рекомендацией 10 (2015 г.), это касается неэффективности первого ББМАРП или непереносимости. Рекомендовано переключение на другой ББМАРП или на тсБМАРП, особенно на иЯК. Исследования, касающиеся неответчиков на иФНО,

ограничены, но они продемонстрировали эффективность других БМАРП [40]. Однако переключение на другой ИФНО допустимо, поскольку нет данных о непосредственных исследованиях, которые бы показали, что переключение между классами отличается от переключения внутри класса. Рабочая группа согласилась с тем, что, хотя переключение внутри класса является оправданным, было бы логично изменить класс после второй неудачи лечения в данном классе (мнение эксперта).

Исследования, посвященные наилучшей возможной стратегии после неудачи БМАРП, отличных от ИФНО, на сегодняшний день отсутствуют, и эта тема была добавлена в программу дальнейших исследований. Целевая группа обсудила место применения абатацепта, который был одобрен для использования при ПсА, и рассмотрела место абатацепта в текущем алгоритме, которое должно быть ограничено потенциальным использованием после неэффективности других БМАРП, учитывая его относительно низкую эффективность [33].

Рекомендация 12. У пациентов с устойчивой ремиссией может быть рассмотрено осторожное снижение дозы БМАРП.

Это новая рекомендация, в первую очередь, основанная на широком консенсусе экспертов в отсутствие достоверных данных исследований. Небольшое количество данных предполагают определенный риск рецидива (для суставов или кожи) при снижении дозы [27, 31]. Тем не менее рабочая группа решила предложить эту рекомендацию, так как считали это важным аспектом современного менеджмента. Это допустимо, когда достигнута устойчивая ремиссия, для снижения рисков, связанных с лечением, для удовлетворения желаний и потребностей пациентов и снижения стоимости лечения. Снижение дозы считается целесообразным только в контексте устойчивой ремиссии, определяемой здесь как полная ремиссия (а не низкая активность заболевания) в течение по меньшей мере шести последовательных месяцев [52]. Этот момент был намеренно сформулирован ориентировочно, с рекомендацией снижать дозу с большой осторожностью, как последствия совместного принятия решений на основе всеобъемлющей информации о пациенте. Рекомендация не нацелена подтолкнуть клиницистов к прекращению лечения, а скорее попытаться найти наименьшую эффективную дозу либо путем уменьшения дозы, либо путем удлинения интервала между введением препарата. Наилучшие возможные стратегии снижения дозы были также добавлены в качестве цели для последующих исследований.

Обсуждение

Со времени последнего обновления этих рекомендаций накопилась новая информация об эффективности и безопасности существующих лекарственных препаратов и стратегий лечения, а также о новых препаратах, таких, как иИЛ-17 и иИЛ-12/23, а также иЯК. Таким образом, хотя эти обновленные рекомендации продолжают интегрировать как старую, так и новую информацию, охватывают широкий спектр тяжести заболевания, который наилучшим образом отражает клиническую практику, с тем чтобы знакомить врачей и других заинтересованных лиц, участвующих в лечении пациентов с ПсА с простым алгоритмом и набором рекомендаций, которые можно легко перевести в повседневную клиническую практику. Важно отметить, что вся эта информация основана на тщательном СОЛ и выводах комитета экспертов, который в основном использовал доказательства для создания рекомендаций, а также мнения специалистов, в которых доказательства отсутствовали или были недостаточны.

Рекомендации 2019 года были существенно изменены по сравнению с обновлением 2015 года, поскольку появи-

лись новые лекарственные средства и накоплено больше данных о существующих препаратах (табл. 2). В частности, стали доступны более долгосрочные данные о безопасности и эффективности лекарственных агентов. В целом эти рекомендации придерживаются прежней структуры во всех отношениях:

1. Гайдлайн разделен на общие подходы к лечению и индивидуальные терапевтические рекомендации.

2. Осталась рекомендация, касающаяся лечения до достижения клинической ремиссии (в первую очередь при раннем заболевании) или низкой активности заболевания (при установленном заболевании); умеренная и высокая активность болезни являются неприемлемыми, если только сопутствующие заболевания или другие факторы пациента не препятствуют успехам лечения.

3. Рекомендована стратегия T2T, которая была обновлена и предполагает улучшение минимум на 50% при помощи комплексных мер оценки в течение 3 мес и достижение цели в течение 6 мес после начала лечения, что требует использования непрерывного измерения активности заболевания для наблюдения за пациентами в течение долгого времени, а также отражать восприятие пациента.

4. Подходы структурированы в четыре фазы лечения, начальный этап может быть достаточным при очень легкой форме заболевания или может потребовать перехода к одному из следующих двух этапов; II этап сфокусирован на использовании сБМАРП; III этап – для пациентов, которые не смогли достичь цели в II фазе и/или I фазе при проявлении преобладающего аксиального или энтезального заболевания; IV этап – для пациентов с неудачей лечения на III этапе.

При подготовке рекомендаций целевая группа придерживалась EULAR алгоритма действий для создания рекомендаций и оценки уровня фактических данных в соответствии с Oxford Evidence Based Medicine approach [7, 53]. В центре внимания этой целевой группы были поражения опорно-двигательного аппарата с упоминанием о необходимости консультации у других специалистов. Эти рекомендации в соответствии с составом рабочей группы в первую очередь предназначены для ревматологов и их пациентов с ПсА.

В отличие от других организаций, которые также выпустили рекомендации по лечению ПсА, EULAR решил не использовать методологию оценки рабочей группы по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE) для определения приоритетов лечения. Несмотря на то что методология GRADE широко используется и высоко ценится, для правильной оценки качества имеющихся данных эксперты EULAR считают, что GRADE уделяет слишком много внимания самой методологии и склонна к тому, чтобы оценивать преобладающие, но плохо изученные клинические сценарии. Хорошим примером последнего является место МТК в качестве лечения первой линии. Хотя EULAR признает отсутствие хороших клинических данных для МТК в качестве БМАРП первой линии, он по-прежнему остается ведущим препаратом в рекомендациях в силу многолетнего положительного клинического опыта, включая данные из реестров, а также недавние обнадеживающие результаты исследований TICOPA и SEAM-PsA [17, 37], широкой известности и низкой стоимости лечения.

Данный набор практических рекомендаций, который был разработан в соответствии с общими принципами доказательной медицины, может помочь ревматологам в выборе наиболее подходящего и экономически эффективного медикаментозного лечения для каждого пациента с ПсА и в каждом определенном клиническом сценарии, даже если совокупность научных данных может не соответствовать многим аспектам заболевания.

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Таблица 1

Рекомендации EULAR 2019 года по фармакологическому лечению псориатического артрита с уровнем доказательности, уровнем рекомендаций и уровнем согласия

Общие принципы		Уровень согласия (SD)		
A.	Псориатический артрит является гетерогенным и потенциально тяжелым заболеванием, которое может потребовать междисциплинарного лечения	9.9 (0.4)		
B.	Лечение пациентов с псориатическим артритом должно быть нацелено на лучшую помощь и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности и затрат	9.8 (0.5)		
C.	Ревматологи – специалисты, которые должны, прежде всего, уделять внимание скелетно-мышечным проявлениям пациентов с псориатическим артритом; при наличии клинически значимого поражения кожи ревматологи должны сотрудничать с дерматологами в диагностике и лечении	9.8 (0.7)		
D.	Основной целью лечения пациентов с псориатическим артритом является максимальное улучшение качества жизни посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функций и участия в жизни общества; устранение воспаления является важным компонентом для достижения этих целей	9.9 (0.4)		
E.	При ведении пациентов с псориатическим артритом следует учитывать каждое скелетно-мышечное поражение и принимать соответствующие решения о лечении	9.9 (0.3)		
F.	При ведении пациентов с псориатическим артритом следует учитывать немышечно-скелетные проявления (кожа, глаза и пищеварительный тракт); также должны быть рассмотрены сопутствующие заболевания, такие, как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания или депрессия	9.8 (0.6)		
	Рекомендации	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций	Уровень согласия (SD)
1	Лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания путем регулярной оценки активности заболевания и соответствующей корректировки терапии	1b	A	9.4(1.0)
2	Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы для облегчения скелетно-мышечных признаков и симптомов	1b	A	9.6 (0.8)
3	Местные инъекции глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве дополнительной терапии при псориатическом артрите; системные глюкокортикоиды могут использоваться с осторожностью в самой низкой эффективной дозе	3b	C	9.5 (1.1)
4	У пациентов с полиартритом следует быстро начать лечение сБМАРП, причем метотрексат предпочтителен для пациентов с соответствующим поражением кожи	1b	B	9.5 (0.8)
5	У пациентов с моноартритом или олигоартритом, особенно с плохими прогностическими факторами, такими, как структурное повреждение, высокая скорость оседания эритроцитов / С-реактивный белок, дактилит или поражение ногтей, следует рассмотреть сБМАРП	4	C	9.3 (1.0)
6	У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, следует начинать терапию с БМАРП; при соответствующем поражении кожи может быть предпочтителен ингибитор ИЛ-17 или ингибитор ИЛ-12/23	1b	B	9.4 (1.1)
7	У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, по крайней мере на один БМАРП, или когда БМАРП не являются препаратами выбора, можно рассмотреть ингибитор ЯК	1b	B	9.2 (1.3)
8	У пациентов с легким заболеванием и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, которым не подходит ни БМАРП, ни ингибиторы ЯК, можно рассматривать ингибитор ФДЭ-4	1b	B	8.5 (1.9)

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

9	У пациентов с определенным энтезитом и недостаточным ответом на НПВП или местные инъекции глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ББМАРП	1b	B	9.3 (0.9)
10	У пациентов с преимущественно аксиальным заболеванием, которое активно и имеет недостаточный ответ на НПВП, следует рассмотреть терапию ББМАРП, которая в соответствии с современной практикой является ингибитором ФНО; при соответствующем поражении кожи предпочтительным агентом является ИЛ-17	1b	B	9.7 (0.6)
11	Пациентам, которые не реагируют адекватно или не переносят ББМАРП, следует рассмотреть возможность перехода на другой ББМАРП или тсБМАРП *, включая одно переключение в классе †	1b	C	9.5 (1.2)
12	У пациентов с устойчивой ремиссией может быть рассмотрено осторожное снижение дозы БМАРП	4	C	9.5 (0.9)

Примечания: Уровень согласия был рассчитан по шкале от 0 до 10. сБМАРП включают метотрексат, сульфасалазин или лефлуномид; ББМАРП включают ингибиторы ФНО (как оригинальные, так и биосимиляры) и лекарственные средства, нацеленные на пути ИЛ-17 и ИЛ-12/23.

БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ББМАРП – биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ИЛ – интерлейкин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; сБМАРП – обычные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; тсБМАРП – таргетные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ФДЭ4 – фосфодиэстераза-4; ФНО – фактор некроза опухоли; ЯК – янус-киназа.

Таблица 2

Сравнение рекомендаций 2015 и 2019 годов

Версия 2019 (текущая)	Изменения	Версия 2015
Общие принципы		
A	Псориатический артрит является гетерогенным и потенциально тяжелым заболеванием, которое может потребовать междисциплинарного лечения	Псориатический артрит является гетерогенным и потенциально тяжелым заболеванием, которое может потребовать междисциплинарного лечения
B	Лечение пациентов с псориатическим артритом должно быть нацелено на лучшую помощь и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности и затрат	Лечение пациентов с псориатическим артритом должно быть нацелено на лучшую помощь и должно основываться на совместном решении пациента и ревматолога с учетом эффективности, безопасности и затрат
C	Ревматологи – специалисты, которые должны, прежде всего, уделять внимание скелетно-мышечным проявлениям пациентов с псориатическим артритом; при наличии клинически значимого поражения кожи ревматологи должны сотрудничать с дерматологами в диагностике и лечении	Ревматологи – специалисты, которые должны, прежде всего, уделять внимание скелетно-мышечным проявлениям пациентов с псориатическим артритом; при наличии клинически значимого поражения кожи ревматологи должны сотрудничать с дерматологами в диагностике и лечении
D	Основной целью лечения пациентов с псориатическим артритом является максимальное улучшение качества жизни посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функций и участия в жизни общества; устранение воспаления является важным компонентом для достижения этих целей	Основной целью лечения пациентов с псориатическим артритом является максимальное улучшение качества жизни посредством контроля симптомов, предотвращения структурных повреждений, нормализации функций и участия в жизни общества; устранение воспаления является важным компонентом для достижения этих целей
E	При ведении пациентов с псориатическим артритом следует учитывать каждое скелетно-мышечное поражение и принимать соответствующие решения о лечении	отсутствует
F	При ведении пациентов с псориатическим артритом следует учитывать немускульно-скелетные проявления (кожа, глаза и пищеварительный тракт); также должны быть рассмотрены сопутствующие заболевания, такие, как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания или депрессия	При ведении пациентов с псориатическим артритом следует учитывать внесуставные проявления, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и другие сопутствующие заболевания
Рекомендации		
1	Лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания путем регулярной оценки активности заболевания и соответствующей корректировки терапии	Лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или минимальной / низкой активности заболевания путем регулярного мониторинга и соответствующей корректировки терапии

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

2	Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы для облегчения скелетно-мышечных признаков и симптомов	Перефразирована	У пациентов с псориатическим артритом нестероидные противовоспалительные препараты могут использоваться для облегчения скелетно-мышечных признаков и симптомов
3	Местные инъекции глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве дополнительной терапии при псориатическом артрите. Системные глюкокортикоиды могут использоваться с осторожностью в самой низкой эффективной дозе	Перенумерована	Местные инъекции глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве дополнительной терапии при псориатическом артрите. Системные глюкокортикоиды могут использоваться с осторожностью в самой низкой эффективной дозе
4	У пациентов с полиартритом следует быстро начать лечение сБМАРП, причем метотрексат предпочтителен для пациентов с соответствующим поражением кожи	Модифицирована	У пациентов с периферическим артритом, особенно у тех, у кого много припухших суставов, структурное повреждение при наличии воспаления, высокая СОЭ/СРБ и/или клинически значимые внесуставные проявления, сБМАРП, следует рассматривать на ранней стадии, причем метотрексат предпочтителен у пациентов с соответствующим поражением кожи
5	У пациентов с моноартритом или олигоартритом, особенно с плохими прогностическими факторами, такими, как структурное повреждение, высокая скорость оседания эритроцитов / С-реактивный белок, дактилит или поражение ногтей, следует рассмотреть сБМАРП	Обновлена	Не указывается, но частично рассматривается в приведенной выше рекомендации
6	У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, следует начинать терапию с ББМАРП; при соответствующем поражении кожи может быть предпочтителен ингибитор ИЛ-17 или ингибитор ИЛ-12/23	Модифицирована и объединена	У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, следует начинать терапию ББМАРП, обычно ингибитором ФНО. У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, которым ингибиторы ФНО не подходят, могут рассматриваться ББМАРП, нацеленные на пути ИЛ-12/23 или ИЛ-17
7	У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, и, по крайней мере на один ББМАРП, или когда ББМАРП не являются препаратами выбора, можно рассмотреть ингибитор ЯК	Обновлена	Не указывается
8	У пациентов с легким заболеванием и неадекватным ответом, по крайней мере на один сБМАРП, которым не подходит ни ББМАРП, ни ИЯК, можно рассматривать ингибитор ФДЭ-4	Модифицирована	У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом, по меньшей мере на один сБМАРП, у которых ББМАРП не подходят, может рассматриваться тсБМАРП, такой, как ингибитор ФДЭ4.
9	У пациентов с определенным энтезитом и недостаточным ответом на НПВП или местные инъекции глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ББМАРП	Модифицирована	У пациентов с активным энтезитом и/или дактилитом и недостаточной реакцией на НПВП или местные инъекции глюкокортикоидов следует рассмотреть возможность терапии ББМАРП, а именно ингибитором ФНО
10	У пациентов с преимущественно аксиальным заболеванием, которое активно и имеет недостаточный ответ на НПВП, следует рассмотреть терапию ББМАРП, которая в соответствии с современной практикой является ингибитором ФНО; при соответствующем поражении кожи предпочтительным агентом является ингибитор ИЛ-17	Модифицирована	У пациентов с преимущественно аксиальным заболеванием, которое активно и имеет недостаточный ответ на НПВП, следует рассмотреть возможность терапии ББМАРП, а именно ингибитором ФНО
11	Пациентам, которые не реагируют адекватно или не переносят ББМАРП, следует рассмотреть возможность перехода на другой ББМАРП или тсБМАРП, включая одно переключение в классе	Модифицирована	У пациентов, которые не могут адекватно реагировать на ББМАРП, следует рассмотреть возможность перехода на другой ББМАРП, включая переключение между ингибиторами ФНО
12	У пациентов с устойчивой ремиссией может быть рассмотрено осторожное снижение дозы БМАРП	Новая	Не указывается

Примечания: сБМАРП включают метотрексат, сульфасалазин или лефлуномид; ББМАРП включают ингибиторы ФНО (как оригинальные, так и биосимиляры) и лекарственные средства, нацеленные на пути ИЛ-17 и ИЛ-12/23.

БМАРП – болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ББМАРП – биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ИЛ – интерлейкин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; сБМАРП – обычные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; тсБМАРП – таргетные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ФДЭ4 – фосфодиэстераза-4; ФНО – фактор некроза опухоли; ЯК – янус-киназа.

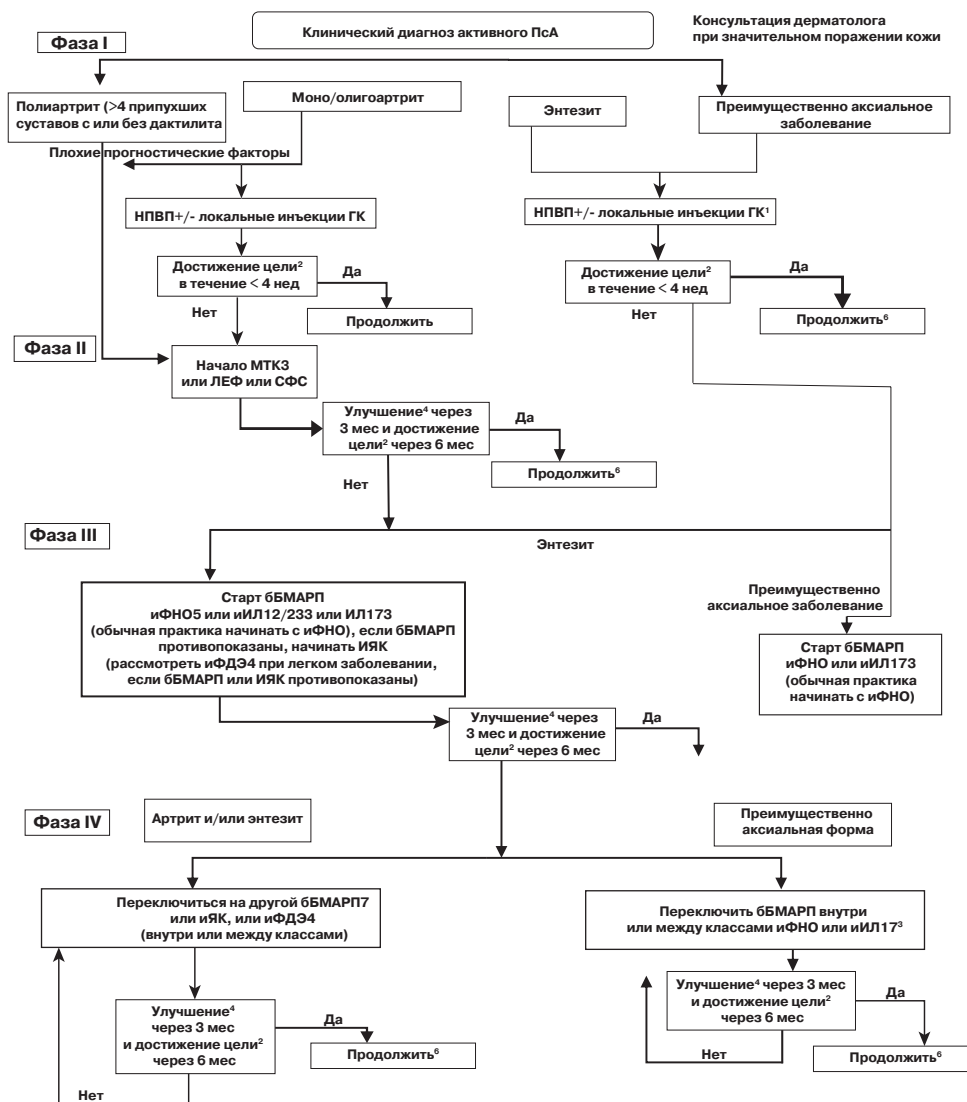


Рис. 2. Алгоритм EULAR 2019 для фармакологического неоперативного лечения псориатического артрита

Примечания: EULAR – Европейская антиревматическая лига; бБМАРП – биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; ГК – глюкокортикоиды; иИЛ-12/23 – ингибитор интерлейкина-12/23; иИЛ-17 – ингибитор интерлейкина-17; иЯК – ингибитор янус-киназы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; иФДЭ4 – ингибитор фосфодиэстеразы-4; иФНО – ингибитор фактора некроза опухоли

- 1 – ГК не для аксиального заболевания;
- 2 – цель: ремиссия или низкая активность заболевания в соответствии с рекомендациями лечения до достижения цели;
- 3 – предпочтительны в присутствии соответствующих поражениях кожи, предпочтительны при наличии увеита или воспалительного заболевания кишечника иФНО;
- 4 – улучшение означает уменьшение активности на 50%;
- 5 – добавить к метотрексату;
- 6 – рассмотреть осторожное снижение по достижении ремиссии;
- 7 – включение абатацепта.

Рекомендации EULAR по ПсА сохранили свой первоначальный характер, который они разделяют с другими наборами рекомендаций EULAR для различных воспалительных заболеваний. Его важным элементами являются:

- поэтапный подход, предпочитающий общеизвестные сБМАРП в качестве препаратов первого ряда и позволяющий в случае необходимости переходить к бБМАРП;
- предпочтение отдается лекарственным препаратам с установленной долгосрочной безопасностью перед теми, которые были недавно одобрены;
- внимание к снижению дозы и прекращению лечения, если это возможно.

Как и прежде, рекомендации разъясняют, что одно лекарственное средство не подходит для всех и определяют роль фенотипов и характеристик пациента в процессе принятия решения о начале и прекращении лечения.

Совместное принятие решений пациента и врача стало неотъемлемой частью ведения пациентов с ПсА. Также уделяется больше внимания «прогностическому профилированию», акцент делается на клинической реальности. В то время как спектр пациентов с ПсА, включенных в исследования, в основном ориентирован на прогностически неблагоприятный полиартикулярный ПсА, этот тип ПсА является относительно редким состоянием в современной клинической практике, особенно в сценарии начальных ранних проявлений заболевания.

Таким образом, гайдлайн должен дать рекомендации о том, как вести с пациентов с более легким олигоартрикулярным или моноартрикулярным заболеванием. Решение о лечении также должно принимать во внимание такие экстраартикулярные проявления болезни, как воспалительное заболевание кишечника или увеит, помимо поражения кожи, которые требуют особой терапии (моноклональные антитела против ФНО при увеите, моноклональные антитела против ФНО или ИЛ-12/23 при воспалительных заболеваниях кишечника при отсутствии аксиального поражения), так как они требуют четкой клинической оценки.

Как и прежде, обновленные рекомендации были обобщены в алгоритме. Алгоритм EULAR (рис. 2) продолжает учитывать разнообразные мышечно-скелетные проявления ПсА. Он прост в использовании, позволяя следовать этим рекомендациям по менеджменту на протяжении всей эволюции заболевания.

Таким образом, обновленные рекомендации по лечению пациентов с ПсА, живущих в разных странах, под влиянием самых разных систем здравоохранения поддерживает последовательную схему принятия решений для лечения ПсА в отношении всего спектра заболеваний.

Сведения об авторах

Егудина Елизавета Давидовна – Образовательный центр, Клиника современной ревматологии, 04071, г. Киев, ул. Спаская, 5; тел.: (099) 059-54-75. E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Триполка Светлана Анагольевна – Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», 61000, г. Харьков, ул. Литературная, 14. E-mail: svtripolka@gmail.com

RCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46(6):732-739. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.005
- Baraliakos X, Coates LC, Gossec L. Secukinumab improves axial manifestations in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to NSAIDs: primary analysis of phase 3 trial. Atlanta, Georgia, USA: ACR/ARP Annual Meeting, 2019.
- Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PSA: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2015;54(5):915-26. doi: 10.1093/rheumatology/keu415
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled voyage 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):405-417. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041.
- Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):60-69. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008
- Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, et al. Methotrexate in moderate to severe psoriasis: review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(3):194-206. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.005.
- CEBM. Oxford centre for evidence-based Medicine—Levels of evidence (March 2009), 2009. Available: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- ClinicalTrials.gov. Efficacy, safety, and tolerability study of apremilast to treat early Oligoarticular psoriatic arthritis. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747939>
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
- Costa L, Caso F, Del Puente A, et al. Incidence of malignancies in a cohort of psoriatic arthritis patients taking traditional disease modifying antirheumatic drug and tumor necrosis factor inhibitor therapy: an observational study. *J Rheumatol* 2016;43(12):2149-2154. doi: 10.3899/jrheum.160542
- Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol* 2016;43(9):1724-34. doi: 10.3899/jrheum.151376.
- Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018;391(10136):2213-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8.
- El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, et al. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol* 2015;34(2):307-13. doi: 10.1007/s10067-014-2630-2.
- EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots> [Accessed 2 Apr 2020].
- Fan A, Pereira B, Tournadre A, et al. Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: monocentric study of 691 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(1):129-132. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.005.
- Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, et al. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(8):461-474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(16):1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
- Gorlier C, Orbai A-M, Puyraimond-Zemmour D, et al. Comparing patient-perceived and physician-perceived remission and low disease activity in psoriatic arthritis: an analysis of 410 patients from 14 countries. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):201-208. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214140
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League against rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- Gudu T, Etcheto A, de Wit M, et al. Fatigue in psoriatic arthritis - a cross-sectional study of 246 patients from 13 countries. *Joint Bone Spine* 2016;83(4):439-443. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.017.
- Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(5):405-417. doi: 10.1080/1744666X.2018.1500000
- Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(8):1038-42. doi: 10.1136/ard.2006.064808
- Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelson K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59(2):234-40. doi: 10.1002/art.23333
- Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):105-111. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209270
- Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(3):351-360. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.01.005
- Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, et al. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol* 2015;34(5):935-42. doi: 10.1007/s10067-015-2880-7.
- Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, et al. Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(1):35-43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.008
- Kalyoncu U, Bayindir Zun, Ferhat

- Oksuz M, et al. The psoriatic arthritis registry of turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology* 2017;56(2):279-286. doi: 10.1093/rheumatology/kew375
30. Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217163.
31. Mease P. Is reduction or discontinuation of therapy an acceptable possibility in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(78):S59-62.
32. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-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;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.
33. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1550-1558. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210724.
34. Mease PJ, Kellner H, Morita A, et al. OP0307 efficacy and safety of risankizumab, a selective IL-23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from a phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:200-1.
35. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392(10162):2367-2377. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32483-8.
36. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(7):1112-1124. doi: 10.1002/art.40851.
37. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
38. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5-year results from the phase 3 future 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;22(1): 18-25. doi: 10.1002/acr2.11097
39. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management of psoriasis with systemic non-biological therapies. *J Am Acad Dermatol* 2020;9622. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044
40. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389(10086):2317-2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
41. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (active). *Ann Rheum Dis* 2018;77(5):690-698. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211568.
42. Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, et al. Indispensable or intolerable? methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol* 2014; 56(5):609-14. doi: 10.1007/s10067-014-2546-x
43. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):326-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205675.
44. Orbai A-M, de Wit M, Mease P, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):673-680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242.
45. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551-60 DOI: 10.1056/NEJMoa1607017
46. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, et al. Extra-Articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2015;34(4):745-53. doi: 10.1007/s10067-014-2652-9.
47. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):490-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466
48. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
49. Schreiber S, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78(4):473-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214273
50. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Why did IL-23p19 inhibition fail in as: a tale of tissues, trials or translation? *Ann Rheum Dis* 2019;78(8):1015-1018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213654.
51. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international Task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.
52. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international Task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77(1):3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734.
53. van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350.
54. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
55. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology* 2018;57(7):1253-1263. doi: 10.1093/rheumatology/key032.
56. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42(1):73-8. doi: 10.3899/jrheum.140685.

Статья поступила в редакцию 27.05.2020