



**ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО  
АРТРИТА:  
ФОКУС НА РЕКОМЕНДАЦИИ  
EULAR 2019 г.  
Григорчук И.П.,  
кандидат медицинских наук доцент**

**Резюме**

Псориатический артрит (ПсА) сегодня рассматривают как заболевание, сочетающее воспалительные мышечно-скелетные симптомы и поражения кожи с разнообразной органной и системной патологией. Заболевание характеризуется развитием структурных изменений костно-суставной системы и позвоночника, тяжелых органных поражений и псориаза, что приводит к существенному снижению качества жизни пациентов, а иногда к инвалидизации и повышению смертности. В этих условиях для улучшения прогноза чрезвычайно важным представляется проведение своевременного и эффективного лечения ПсА, правильный выбор лекарственных препаратов и режимов их назначения. Накопленная за последнее десятилетие информация послужила основой для модификации рекомендаций EULAR по фармакотерапии ПсА и созданию версии документа 2019 г. Настоящая статья посвящена основным положениям и изменениям в рекомендациях EULAR 2019 г.

**Ключевые слова:** псориазический артрит, лечение, фармакотерапия, рекомендации по лечению

### **Введение**

В последнее десятилетие наши представления о ПсА существенно изменились. Сегодня это заболевание рассматривают как сочетание воспалительных мышечно-скелетных симптомов и поражения кожи с разнообразной органной и системной патологией. Течение скелетно-мышечных проявлений, включающее артриты, спондилит, энтезиты, дактилиты, теносиновиты, нередко характеризуется деструктивными изменениями, потерей функции суставов и позвоночника, инвалидизацией пациентов. Кожный псориаз и псориазическое поражение ногтей вносит свой существенный вклад в ухудшение качества жизни пациентов. Системные проявления ПсА и многочисленные коморбидные состояния приводят к тяжелым поражениям важнейших систем организма, к росту смертности [1]. В этих условиях для улучшения прогноза чрезвычайно важным представляется проведение своевременного и эффективного лечения ПсА, правильный выбор лекарственных препаратов и режимов их назначения.

С момента выхода последнего пересмотра рекомендаций European League Against Rheumatism (EULAR) по фармакотерапии ПсА в 2015 г. накоплена новая информация об эффективности и безопасности как традиционно используемых в лечении пациентов с ПсА лекарственных препаратов и стратегий, так и новых направлений лечения (в первую очередь, препаратов биологической терапии, ингибиторов янус-киназ). Анализ и обобщение информации, полученной в результате проведения рандомизированных клинических исследований, а также обсуждение этих данных экспертами, позволили существенно дополнить и изменить существующие принципы и алгоритмы ведения пациентов с ПсА. Эта информация послужила основой для модификации рекомендаций EULAR по фармакотерапии ПсА и созданию версии документа 2019 г. [2]. В рекомендациях сформулированы основополагающие принципы лекарственной терапии ПсА, представлены показания и режимы лечения пациентов с различными проявлениями болезни в виде 12 рекомендаций, создан алгоритм ведения пациентов, доступный для внедрения в реальную клиническую практику, намечены направления дальнейшего научного поиска. Отмечено, что в данных рекомендациях обсуждаются только вопросы фармакотерапии ПсА, хотя оптимальное ведение пациентов с этой патологией предполагает также использование немедикаментозных стратегий, таких как обучение пациентов, физические упражнения, местное лечение (особенно в случае лечения псориаза).

### **Основные принципы лечения**

Основополагающие принципы остались во многом неизменными по сравнению с рекомендациями 2015 г. Авторы подчеркивают, что ПсА представляет собой гетерогенное и потенциально тяжелое заболевание, которое требует мультидисциплинарного подхода к лечению. Центральная роль в ле-

чении пациента с ПсА принадлежит, безусловно, ревматологу: он обладает необходимым опытом диагностики различных проявлений болезни (мышечно-скелетного и других синдромов), знаниями и навыками эффективного и безопасного применения препаратов базисной и противовоспалительной терапии, умениями в оценке и лечении коморбидных состояний. Однако при наличии клинически значимого, распространенного, тяжелого псориаза в ведении пациента необходимо сотрудничество ревматолога и дерматолога. Значима роль дерматолога и в ранней диагностике ПсА, поскольку в большинстве случаев мышечно-скелетные проявления возникают у пациентов, длительно страдающих псориазом, и далеко не всегда ярко клинически манифестируют. Своевременное направление дерматологом таких пациентов на консультацию к ревматологу способствует ранней диагностике ПсА и улучшению прогноза при условии проведения адекватного лечения.

Еще одним важным вариантом сотрудничества при проведении лечения ПсА является выработка обоснованного решения совместно врачом-ревматологом и пациентом. Эффективность и безопасность лечения остаются, безусловно, главными принципами в принятии такого решения, но и стоимость терапии также должна приниматься во внимание. Современные базисные препараты дороги и не всегда доступны каждому пациенту. Даже в странах с высоким уровнем развития социальные системы строго контролируют назначение этих препаратов. Одним из принципов, провозглашаемых EULAR, является то, что все пациенты с активными и/или тяжелыми формами ПсА должны иметь право на проведение лечения, в котором они нуждаются, для оптимизации качества жизни. Внедрение в клиническую практику препаратов-биосимиляров делает лечение более доступным.

### **Стратегия лечения**

Цель лечения пациента с ПсА в соответствии с рекомендациями EULAR 2019 г. заключается в достижении ремиссии у пациентов с ранними стадиями заболевания или, как альтернатива, достижении очень низкой активности (very low disease activity (VLDA)) при достоверном ПсА. Сегодня понятие ремиссии четко не определено. Для оценки ремиссии рассчитывается индекс активности ПсА—Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). Для расчета VLDA принимаются во внимание как характеристики мышечно-скелетного, так и кожного синдромов [3]. Расчет и мониторинг обоих индексов доступно для реальной клинической практики. Цель лечения считается достигнутой при сохранении у пациента индекса DAPSA  $\leq 4$  и/или состояния VLDA на протяжении по крайней мере 12 месяцев. В основе ремиссии лежит эффективное и длительное подавление воспаления, что приводит к контролю симптомов ПсА, предупреждению структурного повреждения, нормализации функции органов и систем. Конечной целью является оптимизация качества жизни пациентов, их участия в социальной жизни.

Рекомендуемой EULAR стратегией при ПсА является «лечение до достижения цели» (treat-to-target (T2T)). Рекомендации в рамках этой стратегии в документе 2019 г. были пересмотрены и обновлены: как эффективное лечение предлагается рассматривать улучшение оцениваемых индексов по край-

ней мере на 50% в течение 3 месяцев и достижение цели (ремиссии или VLDA) в течение 6 месяцев от начала терапии. Контроль эффективности лечения достигается регулярной оценкой активности и соответствующей коррекцией лечения.

#### **Новые подходы в лечении**

Новым в рекомендациях EULAR 2019 г. явился подход к лечению ПсА с учетом всех проявлений заболевания и имеющихся у пациента коморбидных состояний. Один из новых декларируемых рекомендациями принципов подчеркивает важность всех мышечно-скелетных проявлений: не только периферического артрита, но и энтезитов, теносиновитов, тендинитов, дактилитов и аксиальных проявлений. Алгоритм лечения предполагает выделение 4 подгрупп пациентов уже на самых начальных этапах лечения: пациентов с полиартритом (>4 пораженных суставов) с наличием дактилита или без такового, пациентов с моно- или олигоартритом, пациентов с энтезитами и пациентов с преимущественно аксиальными проявлениями болезни. Тактика лечения в этих подгруппах рекомендуется разная, кроме того, на принятие терапевтического решения влияет и наличие факторов неблагоприятного прогноза.

Рекомендациями 2019 г. вводится термин «не мышечно-скелетные проявления» ПсА вместо термина «внесуставные проявления», который широко использовался ранее, но сегодня был признан неточным, поскольку предполагал включение и аксиальных проявлений заболевания, и энтезиальных симптомов. Новый термин «не мышечно-скелетные проявления» предлагается для обозначения поражений внутренних органов, связанных с ПсА, таких как псориаз, увеиты, иммуновоспалительные заболевания кишечника. Новым принципом в рекомендациях EULAR 2019 г. было указание на необходимость принимать во внимание при ведении пациента с ПсА как не мышечно-скелетные проявления (поражения кожи, глаз, ЖКТ), так и коморбидные состояния, такие как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия.

После изложения основополагающих принципов фармакотерапии ПсА экспертами сформулированы 12 рекомендаций по тактике ведения пациентов с различными проявлениями мышечно-скелетного синдрома. Рекомендации основаны на анализе и обобщении информации систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований. Следует подчеркнуть высокую степень согласия экспертов в отношении подавляющего большинства рекомендаций. На основании этих рекомендаций создан алгоритм фармакотерапии пациентов с ПсА, понятный и удобный для использования в рутинной клинической практике.

#### **Лекарственные средства, применяемые в лечении**

Для облегчения мышечно-скелетных симптомов у пациентов с ПсА может быть рекомендовано применение **нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)**. В лечении кожного псориаза и дактилита они оказались неэффективными. Эффективность НПВП при энтезитах остается неясной, для решения этого вопроса требуются дополнительные исследования. При ПсА в случаях легких синовитов или внесиновиального воспаления,

включая аксиальные симптомы, НПВП могут использоваться в виде монотерапии или в сочетании с локальными инъекциями глюкокортикостероидов (ГКС). Однако при периферических артритах продолжительность такой терапии не должна превышать 1 месяца; при сохранении через месяц активности заболевания должна быть немедленно начата терапия базисными препаратами. Если в клинической картине ПсА доминируют аксиальные проявления или энтезиты, продолжительность монотерапии НПВП может быть увеличена до 12 недель при условии, что через 4 недели достигнуто улучшение состояния пациента. Если через 3 месяца после начала монотерапии НПВП в этих подгруппах цели лечения не достигаются, то переходят к другим видам лечения.

**ГКС** могут применяться при ПсА в виде локальной или системной пероральной терапии. Локальные инъекции ГКС должны рассматриваться только как дополнительная терапия ПсА. Системно ГКС следует использовать лишь кратковременно, с большой осторожностью, в минимальных эффективных дозах. Для лечения аксиальных форм ПсА системное применение ГКС не рекомендовано.

Пациентам с псориатическим полиартритом (поражением 5 и более суставов) немедленно после установления диагноза должна быть назначена **базисная терапия**. Допускается короткий курс НПВП перед началом базисной терапии, но продолжительность его не должна превышать 2 недели. Неотложное назначение базисной терапии у этой категории пациентов связана с неблагоприятным прогнозом по сравнению с пациентами с псориатическим моно- и олигоартритом. В качестве первой линии базисной терапии пациентам с полиартритом рекомендовано применение традиционных синтетических базисных препаратов (тсБП). В недавних исследованиях была показана сравнимая эффективность применения при ПсА этанерсепта и метотрексата (МТХ), при этом оценивались параметры суставного синдрома, энтезиты, дактилиты, функция суставов и распространенность и выраженность кожного синдрома [4]. При решении вопроса о лечении конкретным препаратом следует принимать во внимание и стоимость лечения.

Препаратом выбора для начала терапии среди тсБП является **МТХ**, особенно у пациентов со значимым псориазом. Значимым поражением кожи рекомендовано считать либо распространенное поражение (превышающее 10% поверхности тела), либо не столь распространенное, но существенно влияющее на качество жизни (например, псориаз головы/кистей/стоп/гениталий). МТХ рекомендовано использовать в режиме постепенного повышения дозы при постоянном мониторинговании безопасности лечения. Оптимальной лечебной дозой МТХ для пациентов с ПсА следует считать дозу 25 мг в неделю в комбинации с препаратами фолиевой кислоты. Кроме МТХ возможно применение и других тсБП, включая лефлуномид и сульфасалазин. Необходимо, однако, отметить их меньшую эффективность в лечении псориаза.

Если в течение 3 месяцев лечения тсБП не достигается 50% улучшение индексов оценки активности ПсА или в течение 6 месяцев не достигаются

цели лечения, проводимая терапия признается неэффективной и требует коррекции.

Незамедлительное начало базисной терапии рекомендовано и для пациентов с моно- или олигоартикулярным поражением при наличии факторов неблагоприятного прогноза. К уже известным факторам неблагоприятного прогноза, таким как наличие структурного поражения, дактилита, высокие уровни СРБ/СОЭ, в данных рекомендациях было добавлено псориатическое поражение ногтей.

В рекомендациях EULAR 2019 г., в отличие от предыдущих версий, были разделены понятия энтезит и дактилит с точки зрения назначения лечения. Основанием для такого решения были данные о различной роли этих проявлений ПсА в патогенезе заболевания, их различное клиническое и прогностическое значение, а также различный ответ на фармакотерапию ПсА. Для пациентов с энтезитом рекомендован особый алгоритм лечения, дактилиты рекомендовано рассматривать как важный диагностический и прогностический маркер, учитывать наличие дактилита при назначении и мониторинге лечения, поскольку получены сведения об участии дактилита в развитии структурных, рентгенологических изменений [5]. НПВП не показали эффективности в лечении дактилитов, но получены данные об определенном положительном эффекте у пациентов с дактилитами на фоне терапии МТХ [4,6].

У пациентов с периферическим артритом при неадекватном ответе по крайней мере на один тсБП или при непереносимости терапии тсБП должно быть назначено лечение биологическими препаратами. Возможность назначения второго препарата из группы тсБП может быть рассмотрена у некоторых пациентов с полиартритом при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза или при незначительной активности заболевания. Назначение биологических препаратов до оценки эффективности лечения тсБП не рекомендовано, поскольку у многих пациентов с ПсА отмечается хорошая эффективность применения МТХ при удовлетворительной переносимости. Однако в случаях доминирования аксиальных проявлений и/или энтезитов рекомендуется раннее назначение биологической терапии, поскольку в лечении этих проявлений тсБП неэффективны.

В соответствии с рекомендациями EULAR 2015 г. следовало начинать лечение ПсА **биологическими препаратами** с применения ингибиторов фактора некроза опухолей (иФНО). Настоящие рекомендации 2019 г. в отношении дебюта биологической терапии у пациентов с артритом не делают различий между тремя группами биологических препаратов – иФНО, ингибиторами ИЛ-17 (иИЛ-17) и ингибиторами ИЛ-12/23 (иИЛ-12/23). Ингибиторы ИЛ-17 и иИЛ-12/23 показали при ПсА эффективность, превосходящую плацебо, и удовлетворительную безопасность в ходе рандомизированных клинических исследований [7]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности лечения иФНО адалимумабом и иИЛ-17 иксекизумабом не выявило преимуществ какого-либо из этих препаратов [8].

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день данных по эффективности и безопасности применения трех категорий биологических препаратов нет причин для предпочтения какой-либо из этих групп в лечении пациентов с артритом. Однако в случае выбора первого препарата биологической терапии у конкретного пациента с ПсА следует принимать во внимание другие, кроме артрита, мышечно-скелетные проявления и наличие не мышечно-скелетных синдромов. Так, при значимом псориазе большей эффективностью обладают иИЛ-12/23 и иИЛ-17. Ингибиторы ИЛ-12/23 могут быть неэффективны при аксиальных проявлениях, а иИЛ-17 не рекомендуются для лечения пациентов с сопутствующим воспалительным поражением кишечника. Для лечения последней категории пациентов одобрены иФНО и иИЛ-12/23. При наличии у пациента увеита предпочтение отдается иФНО. Влияние препаратов биологической терапии на коморбидные состояния при ПсА и, соответственно, оптимальный выбор препарата при наличии коморбидностей изучается.

Нет единого обоснованного мнения экспертов по вопросу комбинированного применения препаратов биологической терапии и тсБП. На сегодняшний день рекомендовано продолжить прием пациентом МТХ при назначении биологической терапии, если пациент уже его принимает. Рассматривается возможность снижения дозы МТХ в дальнейшем при достижении эффекта комбинированной терапии. Основой для такой рекомендации послужила информация о возможности снижения иммуногенности биологической терапии на фоне приема МТХ [9].

У пациентов с периферическим артритом и неадекватным ответом на один по крайней мере тсБП и на один по крайней мере препарат биологической терапии или в случае невозможности назначения биологической терапии следует рассмотреть применение **ингибиторов янус-киназ (ЯКИ)**. Невозможность назначения биологической терапии может быть связана, например, с отсутствием у пациента приверженности к инъекционным формам лечения и с предпочтением применения препаратов внутрь. А поскольку мнение пациента, безусловно, должно приниматься во внимание, это требует поиска других терапевтических подходов.

В настоящее время для лечения ПсА из группы ЯКИ одобрено только применение тофацитиниба. В проведенных исследованиях тофацитиниб показал сравнимую с адалимумабом эффективность в отношении суставных проявлений ПсА, но значительно меньшую эффективность в лечении псориаза. В ряде случаев тофацитиниб оказался эффективным у пациентов-неответчиков на лечение иФНО [7]. Таким образом, алгоритм назначения базисной терапии у пациентов с псориатическим полиартритом в режиме step-урпредполагает назначение тсБП как препаратов первой линии лечения, при их неэффективности или непереносимости назначаются препараты биологической терапии. В случае отсутствия желаемого эффекта или при развитии побочных реакций на первый биологический препарат рекомендуется использовать другой препарат биологической терапии или тофацитиниб.

У пациентов с легкими формами ПсА при неадекватном ответе на один по крайней мере тсБП, у которых невозможно применение биологических препаратов и ЯКИ, могут быть использованы в лечении **ингибиторы фосфодиэстеразы**, в частности, апремиласт. Применение апремиласта ограничено невысокой эффективностью препарата, отсутствием данных о влиянии этого лечения на структурное повреждение. По этой причине показаниями для его назначения являются легкие формы болезни – моно- или олигоартриты с низкой активностью и/или ограниченный псориаз. Также возможно его назначение у пациентов с хронической инфекцией, у которых имеются противопоказания к лечению биологическими препаратами и ЯКИ.

### Тактика лечения

Существенные изменения в рекомендациях EULAR 2019 г. внесены в определение понятия «энтезит» и в алгоритм ведения пациентов с энтезитами. Так, если в рекомендациях 2015 г. существовало понятие «активный энтезит», то в рекомендациях 2019 г. оно было заменено на понятие «несомненный или достоверный энтезит». Это свидетельствует о том, что энтезит на современном этапе рассматривается не только как боль при пальпации триггерных точек, но и как воспаление в местах прикрепления к кости сухожилий, связок, фасций. И для верификации энтезита, помимо клинических данных, необходимо проведение УЗИ или МРТ соответствующих областей, обнаруживающие признаки воспаления. При ПсА у пациентов с энтезитами НПВП и локальные инъекции ГКС являются первой линией лечения. В случае недостаточного ответа, непереносимости или противопоказаний к применению НПВП, а также учитывая неэффективность при энтезитах тсБП, необходимо начать применение препаратов биологической терапии. Все три категории препаратов биологической терапии показали свою эффективность в лечении энтезитов.

У пациентов с преимущественно аксиальной формой заболевания при наличии активности болезни и неадекватном ответе на НПВП рекомендуется продолжать лечение с применением препаратов биологической терапии. В текущей клинической практике первым в данной ситуации рекомендуется использовать иФНО. Ингибитор ФНО также предпочтительны при сопутствующих воспалительных заболеваниях кишечника и при увеитах. При значимом псориазе у пациентов с преимущественно аксиальной формой поражения следует предпочесть иИЛ-17, хотя опыт применения их при аксиальных поражениях на сегодняшний день ограничен. Ингибитор ИЛ-12/23 при аксиальном поражении оказались неэффективными.

У пациентов, которые не отвечают адекватно или не переносят лечение одним из биологических препаратов, рекомендовано переключение на применение другого биологического препарата как внутри одного класса, так и на биологический препарат другого класса, а также возможно применение таргетных синтетических базисных препаратов (ЯКИ). Так, исследования, проведенные у неответчиков на лечение иФНО, продемонстрировали эффективность использования биологических препаратов с другими механизмами действия [10].

Важным вопросом тактики лечения пациентов является вопрос о снижении интенсивности терапии после достижения целевых показателей. Новым положением в рекомендациях 2019 г. по сравнению с рекомендациями 2015 г. является следующее предложение: «При достижении пациентом длительной ремиссии может быть рекомендовано осторожное уменьшение терапии». Одним из условий является достижение длительной ремиссии, которая определяется как ремиссия на протяжении по крайней мере 6 последовательных месяцев. Важно, чтобы было достигнуто именно состояние ремиссии, а не низкой активности заболевания. И наконец, это состояние является основанием не для отмены, а лишь для осторожного уменьшения терапии с целью определения минимально эффективных доз и интервалов между введением используемых препаратов.

Представленные в рекомендациях EULAR 2019 г. стратегия и тактика фармакотерапии ПсА основаны на современных данных о механизмах развития различных проявлений заболевания, эффективности и безопасности использования лекарственных препаратов различных групп. Данные рекомендации указывают на необходимость жесткого мониторинга достижения целевых показателей для улучшения прогноза при ПсА.

#### Литература

1. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35.
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendation for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-12.
3. Lubrano E, Perrotta FM, Sciffignano S, et al. Sustained very low disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Ther*. 2019;6:521-8.
4. 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;71:1112-24.
5. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early arthritis registry 5-year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of dactylitis. *J Rheumatol*. 2015;42:2110-7.
6. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671-6.
7. 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;79(6):778-86.
8. 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 randomized, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:123-31.

**Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ**

9. Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, et al. Prevalence of TNF- $\alpha$  bloker immunogenicity in psoriatic arthritis. J Rheum 2015;42:73-8.

10. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet 2017;389:2317-27.