

## Рекомендации по лечению псориатического артрита.

Е.Л. Насонов, Т.В. Коротаева  
по поручению группы экспертов АРР.

### Общие рекомендации

1. **Основная цель фармакотерапии ПсА** – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания - артрита, спондилита, энтезита, дактилита, псориаза, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, (**уровень доказательности А**) [1-3], увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний (**уровень доказательности С**) [4-7].

**Комментарий.** Оценка эффекта терапии должна основываться на стандартизованных индексах оценки эффективности терапии - PsARC, DAS, BASDAI, LEI PASI, HAQ, (приложение), которые учитывают степень выраженности клинико-лабораторных признаков воспаления периферических суставов, позвоночника, энтезисов, дактилит, псориаза кожи, а также функциональное состояние пациентов [8-14].

**Ремиссия ПсА** – это отсутствие любых клинических симптомов заболевания (артрит, дактилит, теносиновит, энтезит, спондилит, минимальное псориатическое поражение кожи и ногтей).

### Минимальная активность ПсА

признается при наличии любых 5 из 7 нижеследующих критериев:

- ЧБС $\leq$ 1;
- ЧПС $\leq$ 1;
- PASI $\leq$ 1 или BSA $\leq$ 3;
- ОБП $\leq$ 15;
- ОЗП $\leq$ 20;
- HAQ $\leq$ 0,5
- число воспаленных энтезисов $\leq$ 1,

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ОБП – оценка боли пациентом (по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), ОЗП – оценка заболевания пациентом (по ВАШ, мм), PASI – индекс активности псориаза кожи, BSA - общая площадь псориаза, HAQ – функциональный индекс качества жизни.

### Влияние терапии на периферический артрит.

**PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [14].**

1. число болезненных суставов (ЧБС из 68)
2. число припухших суставов (ЧПС из 66)
3. общая оценка активности ПсА врачом по 5 - балльной шкале Likert-«отлично» - 1, «хорошо» - 2, «удовлетворительно» - 3, «плохо» - 4, «очень плохо» - 5
4. общая оценка активности ПсА больным по 5 - балльной шкале Likert-«отлично» - 1, «хорошо» - 2, «удовлетворительно» - 3, «плохо» - 4, «очень плохо» - 5

**Улучшение:**

1. уменьшение общей оценки активности ПсА пациент/врач на  $\geq 1$  пункт
2. уменьшение ЧБС/ЧПС на  $\geq 30\%$ .

**Ухудшение:**

1. увеличение общей оценки активности ПсА пациент/врач на  $\geq 1$  пункт
2. увеличение ЧБС/ЧПС  $\geq 30\%$ .

**Ответ на терапию:**

1. улучшение двух из четырех указанных критериев, причем один из них – ЧБС или ЧПС.
2. не допускается ухудшение ни одного из показателей.

**EULAR критерии эффективности терапии - динамика DAS  
(Disease Activity Score)**

При оценке активности периферического артрита и эффективности терапии при ПсА оценивают 68 болезненных и 66 припухших суставов, в счет включают дистальные межфаланговые суставы кистей [15].

**Формулы DAS**

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{IP} + 0,065 \times (ЧПС) + 0,330 \times \ln(COЭ) + 0,0072 \times (OЗП) \quad (1)$$

где IP - индекс Ричи, ЧПС- число припухших суставов из 66, COЭ - Скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену), OЗП - Общая оценка активности ПсА больным, ВАШ, мм.

Пороговые значения DAS для определения активности ПсА: высокая активность -  $DAS > 3,7$ , умеренная -  $DAS > 2,4 \leq 3,7$ , низкая -  $DAS \leq 2,4$ .

$$DAS_{28} = 0,56 \times \sqrt{ЧБС} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times (OЗП) \quad (2)$$

где ЧБС - число болезненных суставов из 28, ЧПС - число припухших суставов из 28, COЭ - скорость оседания эритроцитов, OЗП - общая оценка заболевания больным, ВАШ, мм.

Пороговые значения DAS28: высокая активность ПсА -  $DAS > 5,1$ , умеренная -  $DAS > 3,2 \leq 5,1$ , низкая -  $DAS \leq 3,2$

#### **Критерии ответа на терапию EULAR:**

1. Нет ответа - уменьшение DAS по сравнению с исходным на  $\leq 0,6$
2. Удовлетворительный ответ - изменение DAS между от 0,6 до 1,2.
3. Хороший ответ - уменьшение DAS на  $> 1,2$ .
- 4.

#### **Влияние терапии на дактилит**

Дактилит или «сосискообразный палец» характеризуется утолщением всего пальца в результате артрита, теносиновита, энтезита и отека мягких тканей [16, 17]. На фоне лечения оценивают изменение числа пальцев с дактилитом или тяжести дактилита в баллах от 0 – «нет припухлости и боли» до 3 – «выраженная припухлость и боль» (максимально – 60).

#### **Влияние терапии на энтезит.**

Оценивают динамику энтезиального индекса LEI (**L**eeds **E**nthestis **I**ndex) [18].

LEI вычисляют простым суммированием уровня пальпаторной болезненности в баллах в 6 парных точках прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости.

Градации - 0 – «нет боли», 1 – «боль есть», максимально 6 баллов.

#### **Влияние терапии на спондилит.**

Оценивают на основании изменения индекса активности Анкилозирующего Спондилита **BASDAI** (**B**ath **A**nkylosing **S**pondylitis **D**isease **A**ctivity **I**ndex - самопросник из 6 вопросов, для ответа используется числовая рейтинговая шкала от 0 («очень хорошо») до 10 («очень плохо») [19] (приложение 1).

**BASDAI** используют у больных ПсА, как для оценки активности поражения позвоночника, так и для эффективности терапии – оценка влияния на спондилит [20, 21].

**BASDAI < 4** без нарушения функции соответствует низкой активности псориатического спондилита,

**BASDAI > 4** без нарушения функции и **BASDAI < 4** в сочетании с нарушением функции – умеренной,

**BASDAI > 4** в сочетании с нарушением функции - соответствует высокой активности .

Уменьшение BASDAI на 50% (**BASDAI 50**) свидетельствует о наличии ответа на терапию.

### **Оценка влияния терапии на псориаз кожи.**

Эффективность терапии при распространенном псориазе кожи определяют на основании динамики индекса тяжести PASI (**P**сориаз **A**rea **S**everity **I**ndex), а при ограниченном - общей площади поражения кожи псориазом - BSA (**B**ody **S**urface **A**rea, %). Терапию следует считать эффективной при уменьшении PASI по сравнению с исходным значением не менее чем на 50% (оптимально на 75% или 90%) – ответ PASI 50/75/90 или. BSA.  $PASI \geq 10$  – активный псориаз кожи.

**Расчет BSA** - 1 ладонь пациента до средних фаланг пальцев соответствует 1% площади тела. При распространенном псориазе ( $BSA \geq 3\%$ ), рассчитывают PASI (Psoriasis Area Severity Index).

**Расчет PASI** – композитная оценка эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади (S) псориатической бляшки.

Для расчета PASI тело условно разделяют на четыре области: голова (г), туловище (т), руки (р), ноги (н) [22].

Для каждой из них оценивают:

1. Площадь псориатического поражения кожи - (S) (определяют сначала в % из расчета - на голове 1 ладонь пациента соответствует 10%, на туловище - 3,3%, на руках - 5%, на ногах - 2,5%, а затем в баллах - 0 – нет псориаза, 1 - псориазом поражено меньше 10% площади любой из указанных частей тела, 2 – псориазом поражено от 10 до 29%, 3 – от 30 до 49%, 4 – от 50 до 69 %, 5 - от 70 до 89%, 6 – от 90 до 100%).

2. Эритему, инфильтрацию и шелушение определяют в баллах: 0 – отсутствие псориаза, 1 - минимальная выраженность, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – максимальная.

Формула расчета:

$$PASI = [0,1x(Эг+Иг+Шг)xS] + [0,2x(Эр+Ир+Шр)XS] + [0,3x(Эт+Ит+Шт)xS] + [0,4x(Эн.+Ин.+Шн)xS] \quad (3)$$

Диапазон изменений от 0 до 72 баллов.

Расчет PASI доступен в режиме он-лайн на <http://www.dermnetnz.org/scaly/pasi.html>, обучающее видео - на сайте GRAPPA (**G**roup for **R**esearch and **A**ssessment of **P**soriasis and **P**soriatic **A**rthritis): <http://www.grappanetwork.org>.

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23,24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27, 82].**

2. Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR [31, 32] и выявлении характерных клинических признаков ПсА - периферический артрит; энтезит; дактилит («сосискообразный палец»); спондилит.

Диагноз спондилита при ПсА устанавливают на основании критериев ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) (2009).

**Комментарии. Критерии ПсА CASPAR (2006)**

Чтобы соответствовать критериям CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis), пациенты должны иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) и 3 или более баллов из следующих 5 категорий:

1. Псориаз: псориаз в момент осмотра псориаз в анамнезе семейный анамнез псориаза	Баллы 2 1 1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс теста)	1
4. Дактилит - припухлость всего пальца в момент осмотра дактилит в анамнезе	1 1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

**Боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью, длительностью более 3-х месяцев присутствуют 4 из 5 нижеследующих признаков [33]:**

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27,82] и APP [28-30].**

3. ПсА – гетерогенное и потенциально тяжелое заболевание, которое нуждается в мультидисциплинарном подходе в терапии (**уровень доказательности С**). Лечение пациентов ПсА с преимущественным поражением суставов, позвоночника, энтезов осуществляет врач-ревматолог (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога); больные ПсА с клинически значимым псориазом кожи и ногтей наблюдаются двумя специалистами - врачом-ревматологом и врачом-дерматологом. Выбор терапии основывается на тесном взаимодействии врача и пациента (**уровень доказательности С**).

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24] и Национальных ассоциаций ревматологов [25, 82].**

3. При наличии коморбидных заболеваний к лечению больных ПсА привлекаются врачи других медицинских специальностей - кардиологи, эндокринологи, психологи, ортопеды, физиотерапевты и др.. Для снижения кардиоваскулярного риска у больных ПсА целесообразно регулярное (не реже 1 раза в 6 месяцев) мониторинг индекса массы тела, уровня глюкозы и липидов крови, артериального давления, а также уменьшение воспалительной активности заболевания (**уровень доказательности В**).

**Комментарии:** В крупных когортных исследованиях при ПсА доказано повышение по сравнению с популяцией стандартного показателя смертности в 1,8 раза, сокращение продолжительности жизни в среднем на 3 года, а также распространенность коморбидных заболеваний - ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертензия, воспалительные заболевания кишечника, депрессии. К факторам риска повышения риска кардиоваскулярной смертности относят:

- наличие эрозий суставов,
- потребность в активной терапии при первом обращении к врачу,
- полиартрит,
- повышение СОЭ > 15 мм/ч [34-41].

Следует рекомендовать пациентам изменить стиль жизни, избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (травмы, инфекции, стресс и др.), отказаться от табакокурения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела, физической активности (**уровень доказательности С**). Показано, что ожирение и курение - факторы риска развития ПсА у больных псориазом, снижения эффективности лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$ , увеличения летальности, в том числе кардиоваскулярной (**уровень доказательности В**) [42-48].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23,24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27, 82].**

4. Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), главным образом внутрисуставные (ВСГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (**уровень доказательности А**).

**Комментарии.** В небольших исследованиях «случай-контроль» показано умеренное и кратковременное анальгетическое действие немедикаментозных методов лечения - иглоукалывания, гомеопатии, бальнеолечения [49, 50]; влияние на прогноз заболевания не доказано. Немедикаментозные методы лечения способствуют повышению эффективности симптоматической терапии и коррекции стойких деформаций суставов (ортезирование).

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24] Национальных ассоциаций ревматологов [25, 82] и APP [28-30].**

5. НПВП – препараты первой линии терапии, которые назначают больным с активным ПсА в сочетании или без ВСГК. Эффективность лечения оценивают каждые 3-6 месяцев. Прием НПВП способствует уменьшению выраженности симптомов артрита, но не влияет на прогрессирование деструкции суставов, прогноз заболевания и может сопровождаться тяжелыми нежелательными реакциями (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. В связи с этим при назначении НПВП необходимо учитывать наличие коморбидных заболеваний. В РКИ не показано преимуществ какой-либо одной группы НПВП или случаев усиления псориаза. (**уровень доказательности А**) [51-56].

**Комментарии:** **Активный ПсА** – это  $\geq 1$  ЧБС/ЧПС и/или болезненный энтезис и/или дактилит и/или воспалительная боль в спине (спондилит).

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [26] и APP [28-30].**

6. Доказательств эффективности системных ГК и ВСГК при ПсА, основанных на данных РКИ, нет. Системное лечение ГК обычно не проводится в связи с риском обострения псориаза кожи [57], однако в некоторых случаях возможно кратковременно применение ГК в максимально возможно низких дозах (**уровень рекомендаций С**). При моно-олигоартрите, контролируемом полиартрите, дактилите, теносиновите, энтезите различной локализации (в пяточной, локтевой области) проводят локальное введение ГК в суставы, места прикрепления сухожилий к костям, а также по ходу сухожилий (**уровень**

**рекомендаций С)** [58, 59]. Локальная инъекционная терапия сочетается с НПВП и/или БПВП. Для инъекций используют бетаметазон (дипроспан) из расчета 1 ампула на 2 крупных или средних сустава (коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые).

**Комментарий.** Оценка эффективности ВСГК проведена в одном проспективном наблюдательном исследовании у 220 больных ПсА, положительный эффект (отсутствие боли и припухлости суставов) наблюдали у 41% больных через 3 месяца терапии. Не отмечалось ни одного случая септического артрита [59-61].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27] и APP [28-30]**

7. У больных с активным ПсА и факторами неблагоприятного прогноза БПВП – метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин или циклоспорин А – следует назначать как можно на более ранней стадии (длительность ПсА от нескольких недель до 1 года) (**уровень доказательности В**). Среди перечисленных БПВП метотрексат – препарат первой линии, а при наличии противопоказаний для его назначения используют лефлуномид, сульфасалазин или циклоспорин А.

**Комментарии:** **Факторы неблагоприятного прогноза ПсА** -  $\geq 5$  ЧБС/ЧПС; функциональные нарушения из-за активности ПсА; эрозии суставных поверхностей; предшествующий системный прием ГК; повышение СОЭ; потребность в активной терапии при первом обращении к врачу. **Активный ПсА** – это  $\geq 1$  ЧБС/ЧПС и/или болезненный энтезис и/или дактилит и/или воспалительная боль в спине, где ЧБС/ЧПС – число болезненных/припухших суставов [23, 62-68].

Несмотря на то, что прямого «head-to-head» сравнения БПВП в РКИ не проводилось, экспертами EULAR препаратом первой линии определен метотрексат [ ]. Это обусловлено возможностью изменения дозы метотрексата в пошаговом режиме “step by step”, применения препарата в различных формах (per os или парентерально – подкожно/внутримышечно, что обеспечивает лучшую биодоступность), а также доказанной эффективностью метотрексата не только при ПсА, но и при псориазе и других воспалительных заболеваниях суставов, в частности при РА [69-71].

По данным метаанализа из зарегистрированных в Российской Федерации (РФ) БПВП, лучшее соотношение эффективность/токсичность отмечается у лефлуномида, далее следует сульфасалазин [62, 72-75]. В РКИ не доказана способность БПВП влиять на дактилит, энтезит, а также задерживать рентгенологическую прогрессию. Влияние БПВП на спондилит в РКИ при ПсА не изучалось [51, 76].

**Поддержано рекомендациями EULAR [23].**

8. Больным с активным ПсА и клинически значимым псориазом кожи базисным препаратом первой линии является метотрексат (**уровень доказательности А**)

**Комментарий.** Клинически значимый псориаз признается в том случае, если заболевание носит распространенный характер (PASI>10), псориазные бляшки локализуются на коже лица, кистей, интимных областях, имеется псориаз ногтей, т. е. страдает качество жизни пациента. На псориаз кожи также могут оказывать влияние другие БПВП (циклоsporин А, лефлуномид, сульфасалазин), однако их эффект менее изучен [77-82].

**Поддержано рекомендациями EULAR [23].**

9. Эффективность терапии необходимо контролировать каждые 3-6 месяцев, изменять схему лечения в зависимости от достижения цели терапии — ремиссия или минимальная активность ПсА (**уровень доказательности С**);

**Поддержано рекомендациями EULAR [23, 24].**

10. При выборе терапии БПВП и ГИБП необходимо учитывать, что доминирует в клинической картине больного - периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит, псориаз кожи и ногтей, а также наличие факторов неблагоприятного прогноза, активность артрита и псориаза (**уровень доказательности А**), предпочтение пациента, коморбидность и безопасность (**уровень доказательности Д**).

**Комментарий.** Клинические факторы неблагоприятного прогноза включают полиартрит (вовлечение более 5 суставов), эрозии суставов, потребность в активном лечении при первом визите к врачу, начало заболевания в пожилом возрасте (старше 60 лет), к лабораторным факторами неблагоприятного прогноза увеличение СОЭ и СРБ [83, 84] (**уровень доказательности В**).

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27] и APP [28-30].**

#### **Лечение БПВП**

11. МТ – препарат «первой линии» лечения ПсА с доказанной эффективностью и безопасностью. Метотрексат в низких дозах в таблетках (до 15 мг/в неделю) уменьшает симптомы артрита, лабораторную активность, выраженность псориаза, но не задерживает рентгенологическое прогрессирование как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии Метотрексат+Циклоsporин А. (**уровень доказательств В**) [80, 85-87]. Эффективность метотрексата повышается при увеличении дозы до 20-25 мг/неделю [74], парентеральном введении (подкожно или внутримышечно, что увеличивает его биодоступность) и в комбинации с ГИБП [88-91].

**Комментарий.** При ПсА МТ – самый часто используемый из традиционных БПВП (39% больных) [71]. Показано, что применение метотрексата снижает уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений у больных псориазом и ПсА [69].

Активность МТ в отношении основных проявлений ПсА продемонстрирована в ряде РКИ в широком диапазоне доз - от низких (7,5 мг – 15 мг/неделю) до высоких - 1-3 мг/кг веса. Показано снижение выраженности симптомов артрита (боли, утренней скованности), суставного счета и СОЭ [10, 75, 85, 86, 92] (**уровень доказательств В**). Однако установлено, что применение МТ не задерживает рентгенологическое прогрессирование как в режиме монотерапии [87], так и в составе комбинированной терапии МТ+Циклоспорина [80]. Токсический профиль МТ – низкий. Наиболее частые НЯ - лейкопения, тромбопения, гепатотоксичность, тошнота, рвота, афтозный стоматит [86].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24].**

12. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для лечения МТ, следует назначить лефлуномид (ЛФ), сульфасалазин(СфС) или циклоспорин-А (**уровень доказательности А**). Циклоспорин А не рекомендуется для длительного применения из-за нефротоксичности.

**Комментарий.** Данные препараты влияют на симптомы артрита, но не задерживают рентгенологическое прогрессирование заболевания (нет РКИ). Эффективность СфС в дозе 2 гр/сутки подтверждена в ряде РКИ, показана умеренная эффективность (**уровень доказательств В**) [8, 93, 94]. В сравнительном исследовании не отмечено преимуществ сульфасалазина по сравнению с циклоспорином-А и стандартной терапией ПсА (НПВП, анальгетики и/или ГК (преднизолон < или = 5 мг/сутки) по степени влияния на основные проявления активности (боль, число болезненных и припухших суставов, оценка активности ПсА больным и врачом) [95]. Токсический профиль СфС - низкий, наиболее частые НЯ: – повышение активности трансаминаз крови (АсТ, АлТ), креатинина, лейкопения, гастралгии. ЛФ – обычно используется в дозе 20 мг в сутки с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг/сутки в течение 3-х дней. В РКИ TOPAS (2004) (188 больных) показано положительное влияние ЛФ как на симптомы артрита, так и псориаза (**уровень доказательств В**) [96, 97]. В одном клиническом наблюдении отмечена способность ЛФ задерживать рентгенологическое прогрессирование после 1 года терапии (**уровень доказательств Д**) [98]. Токсический профиль ЛФ – низкий. Часто – гепатотоксичность (повышение АлТ и/или АсТ), повышение артериального давления. Реже – диарея, тошнота, нейтропения, агранулоцитоз [99]. ЦсП-А применяют в дозе 3-5

мг/кг веса, РКИ не проводилось. Результаты сравнительных исследований ЦсП-А, других БПВП (МТ, СФС) и стандартной терапии (НПВП, анальгетики, ГК – преднизолон менее 5 мг/сутки) показали, что ЦсП - А в дозе 3-5 мг/кг веса действует не только эффективнее МТ (по влиянию на ЧБС, ЧПС, индекс Ричи, утреннюю скованность, активность ПсА по ВАШ, PASI) [80, 100], но и стандартной терапии [101]. При длительном лечении (2 года) ЦсП-А в дозе 3 мг/кг веса оказывает слабое воздействие на рентгенологическое прогрессирование (уровень доказательств – 3) [101]. Токсический профиль ЦсП-А – высокий. НЯ наблюдают у 58% больных. Часто – повышение креатинина крови и артериального давления, дисфункция почек, что требует уменьшения дозы ЦсА на 25%.

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27, 82] и APP [28-30].**

13. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных реакций (НР) (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С) провести рентгенографическое исследование грудной клетки (**уровень доказательности С**); следует проинформировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (**уровень доказательности В**)

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27].**

14. Лечение МТ следует начинать с дозы 10-15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2-4 недели до 20-25 мг/неделю в зависимости от эффективности и переносимости (**уровень доказательности В**).

**Комментарий.** Данные систематических обзоров [90-91].

**Поддержано рекомендациями EULAR [23], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27].**

15. При недостаточной эффективности и переносимости (не тяжелые НР) перорального МТ, целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата (**уровень доказательности В**).

**Комментарий.** Данные систематических обзоров, РКИ, открытых исследований [77-80].

**Поддержано рекомендациями EULAR [23], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27].**

16. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю (**уровень доказательности А**).

**Комментарии.** Данные мета-анализа РКИ [90-91].

17. В начале лечения или при увеличении дозы МТ, определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1-1,5 месяца до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 месяца; клиническую оценку НР и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациентов (**уровень доказательности С**). Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН после отмены МТ, следует провести соответствующие диагностические процедуры. (**уровень доказательности С**).

**Поддержано рекомендациями Национальных ассоциаций ревматологов [25-27].**

18. Комбинированную терапию МТ и Циклоспорином А не проводят из-за высокого риска развития токсических реакций (**уровень доказательности В**). Данных РКИ о комбинации БПВП нет [80].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27] и APP [28-30].**

#### **Применение ГИБП**

19. В настоящее время в РФ среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы только ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб - ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, голимумаб – ГЛМ) (**уровень доказательности А**) [102-115].

**Комментарий.** По данным мета-анализов, ингибиторы ФНО- $\alpha$  высокоэффективны в отношении артрита, дактилита, энтезита, псориаза кожи и ногтей, улучшают функциональные индексы качества жизни, задерживают рентгенологическое прогрессирование эрозий суставов, не отличаются между собой как по клинической эффективности, так и по токсичности [102, 108, 109].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27] и APP [28-30].**

20. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  рекомендуется у больных с активным ПсА, не достигших ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения метотрексатом (или при невозможности его использования - другим БПВП) в максимально допустимых (адекватных) дозах в течение  $\geq 3$ -6 месяцев (**уровень доказательности В**), а также при наличии эрозий суставов, несмотря на прием БПВП.

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24] и APP [30]**

21. У больных с активным энтезитом и/или дактилитом и недостаточным ответом на фоне приема НПВП и ВСКК следует назначать ингибиторы ФНО- $\alpha$  (**уровень доказательности А**).

**Комментарии:** Эффективность ИНФ, АДА, ЭТЦ на энтезит и дактилит показано в субанализе данных соответствующих РКИ. Только в РКИ GO-REVAL (2009) (ГЛМ) - это являлось непосредственной задачей исследования. Доказано положительное влияние ГЛМ на число пальцев с дактилитом у больных и тяжесть дактилита, а также на энтезит. [108, 109].

**Поддержано рекомендациями EULAR и GRAPPA [23,24].**

22. У больных с активным псориатическим спондилитом, функциональными нарушениями, отсутствием эффекта от НПВП в течение более, чем 4-х недель следует назначать ингибиторы ФНО- $\alpha$  (**уровень доказательности С**).

**Комментарий.** Не проведено ни одного РКИ по оценке влияния ингибиторов ФНО- $\alpha$  на псориатический спондилит. Данные экстраполированы из результатов исследования эффективности этой группы лекарственных средств при АС [104].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23,24].**

23. При неэффективности одного ингибитора ФНО- $\alpha$  можно использовать другой ингибитор ФНО- $\alpha$  [105, 111]. Влияние лечения на симптомы артрита оцениваются каждые 3 месяца по критерию PsARC (см. п. 1); влияние на псориаз кожи ИНФ - через 10 недель, ЭТЦ — через 12 недель, АДА — через 16 недель терапии.

**Комментарии:** Прямого сравнения ингибиторов ФНО- $\alpha$  в РКИ не проводилось. При непрямом сравнении трех ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ИНФ, ЭТЦ, АДА) было показано, что они не отличаются между собой по эффективности и безопасности, однако ЭТЦ продемонстрировал лучший ответ по ACR20 по сравнению с плацебо через 3 и 6 месяцев терапии. В то же время выявлено, что при длительном применении этих препаратов (5 лет) ответ на терапию по основным критериям (PsARC, PASI) значимо не различался [81,103]. Данные РКИ и мета-анализов [102-115].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27].**

24. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  могут быть назначены больным с активным ПсА при наличии факторов неблагоприятного прогноза, клинически значимом псориазе даже без предшествующего назначения БПВП (**уровень доказательности Д**) [112-115].

**Комментарий.** Данные систематических обзоров, мета-анализов РПКИ [102-115] и Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях.

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27].**

25. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  используют как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими БПВП (**Уровень доказательности А**).

**Комментарий.** Данные РКИ, систематических обзоров и мета-анализов РКИ [89, 102-115].

**Поддержано рекомендациями EULAR, GRAPPA [23, 24], Национальных ассоциаций ревматологов [25-27] и APP [28-30].**

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### BASDAI

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

2 часа и более

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

*Способ расчета BASDAI: 1 шаг - объединить ответы на вопросы 5 и 6, рассчитать среднюю величину, 2 шаг – суммировать результаты ответа на вопросы с 1 по 4 + средняя величина, полученная в результате шага 1, вычислить среднее путем деления общего значения на 5.*

### Литература

1. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):48-53.
2. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Criteria, frequency, and duration of clinical remission in psoriatic arthritis patients with peripheral involvement requiring second-line drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009 Aug;83:78-80.
3. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):872-6.],
4. Buckley, C. et al. Mortality in psoriatic arthritis—a single-center study from the UK. *J. Rheumatol.* 37, 2141–2144 (2010).
5. Gladman, D. D. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 26 (Suppl. 51), S62–S65, (2008).
6. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:331–4.
7. Jashin J. Wu, Kwun-Yee T. Poon, Jennifer C. Channual, Albert Yuh-Jer Shen. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Myocardial Infarction Risk in Patients With Psoriasis *Arch Dermatol.* Published online August 20, 2012.
8. Clegg D, Reda D, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arth Rheum* 1996; 39: 2013-20.
9. Leeb BF, Andel I, Sautner J, et al. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 15;57(2):256-60.

10. Gladman D, Srand V, Mease P, et al. OMERACT 7 psoriatic arthritis workshop: synopsis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Supp2): P.115-6.
11. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;70(2):272-7.
12. Mumtaz A GP, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale D, et al. Development of a composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*.2010;69 (suppl 3):115.
13. Mease P.J. Measures of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care& Research* 2011, S11(63), 64-85.
14. Mease P.J. Psoriatic Arthritis:update on pathophysiology, assesment and management *Ann Rheum Dis*, 2011,70(suppl):77-84.
15. Mease P.J. Psoriatic Arthritis: pharmacotherapy update. *Curr Rheum Rep* 2010,12,272-80.
16. Mease P., Antoni C.,Gladman D. et al. Psoriatic Arthritis assesment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005,64,Suppl:49-54.
17. Coates L. C., Helliwell P. S. Disease measurement: enthesitis,skine,nails,spine and dactylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010,24,659-70.
18. Healy P.J., Helliwell P.S. Measuring clinical enthesitis in Psoriatic Arthritis: assesment of existing measures and development of an instrumeny specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008,59, 686-91.
19. Garret S., Jenkinson T., Kennedy L. G., et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.. *J. Rheumatol*, 1994,,21.2286-91.
20. Gladman D., Inman R., Cook R.J. et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise:the INSPIRE study. 1. Assesment of spinal measures. *J Rheumatol* 2007,34, 1733-9.
21. Eder L., Chandran V., Shen H. Et al. Is ASDAS better than BASDAI as a mesuare of disease activity in axial psoriatic arthritis? *AnnRheum Dis* 2010,69,2160-4.
22. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-244.
23. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* (2011).

24. Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Gladman D.D. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387–94.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN publication no 121. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adult: a national clinical guideline. October 2010.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS), NICE technology appraisal guidance 199. Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis., August 2010.
27. Salliot C., Dernis E., Lavie F., et al. Diagnosis of peripheral psoriatic arthritis: recommendations for clinical practice, based on data from the literature and experts opinion. *Joint Bone Spine* 2009, Oct;76(5):532-9.
28. Коротаева Т.В. // Ревматология: Национальное руководство / под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2008. – С.355-367.
29. Псориатический артрит / Коротаева Т.В. // Ревматология: Клинические рекомендации / под. ред. акад. Е. Л. Насонова.– 2-е изд., испр. и доп.- М. : ГЭОТАР – Медиа, 2010. – С.297-304.
30. Коротаева Т.В., Насонов Е.Л. Стандарты терапии Псориатического артрита //Научно-практическая ревматология. – 2009. - № 3. - С.29-38
31. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthr. Rheum.*, 2006,54,2665–73.
32. Chandran V., Schentag C.T., Gladman D. CASPAR criteria are sensitive in early psoriatic arthritis (PsA) and are accurate when applied to patients attending a family practice clinic [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007,66,suppl II,415.
33. Sieper J., Van der Heijde D., Landewe R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). *Ann. Rheum. Dis.* 2009, 68.784–748.
34. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-5.
35. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–41.

36. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;270:147–57.
37. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130:962–7.
38. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1868-72.
39. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-72.
40. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:203–9.
41. Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:195–202.
42. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2010;146:721–6.
43. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology (Basel)* 2008;217:365–73.
44. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527–34.
45. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, et al. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol. Ther.* 2010;23 Suppl 1:S14–9.
46. Wenqing Li, Jiali Han, Abrar A Qureshi. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women *ARD Online First*, published on May 5, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2011-201273.
47. Cañete J.D., Mease P.. The link between obesity and psoriatic arthritis. *ard.bmj.com* on August 6, 2012.
48. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1273–7.

49. Elkayam O., Ophir J., Brener S., et al. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000,19(3),77-82.
50. Madland T. M., Bjorkkjaer T., Brunborg L. A. et al. Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil. A pilot study with double blind comparison to soy oil. *J Rheumatol* 2006,33(2),307-10.
51. Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L., et al. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. Published online July 28, 2011.
52. Kivitz A.J, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007, 37, 164 – 73.
53. Sarzi-Puttini P., Santandrea S., Boccassini L., et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001, 19 (Suppl 22 ), 17 – 20.
54. Borer J.S., Simon L.S. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 2005, 7 (Suppl 4), 14 – 22.
55. Laine, L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 6, 489–504 (1996).
56. Gislason, G.H. et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch. Intern. Med.* 2009,169, 141–149.
57. Pipitone N., Kingsley G.H., Manzo A., et al. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis *Rheumatology Oxford* 2003;42:1138-48.
58. Soriano E., McHugh N. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic Review. *J Rheum* 2006,33,1-7.
59. Eder L, Chandran V, Ueng J, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1367-73.
60. Gottlieb NL, Riskin WG. Complications of local corticosteroid injections. *JAMA*. 1980;243(15):1547-8.
61. Saviola G, Abdi Ali L, Shams Eddin S, et al. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):994-8.

62. Scarpa R., Peluso R., Attenu M. et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: results of a pilot 6-month randomized trial with methotrexate. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7), 823-6.
63. Oliveri I., D'Angelo S., Palazzi C. et al. Treatment strategies for early psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; (2), 271-82.
64. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PsA) – an analysis of 220 patients. *QJ Med* 1987, 62, 127–41.
65. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology* 2003; 42, 778-83.
66. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22, 675-9.
67. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62, 68-70.
68. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64, 188-90.
69. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359: 1173-7.
70. Pathirana D., Ormerod A.D., Saigag P. et al. European S3-guidelines on systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 1-70.
71. Helliwell P.S., Taylor W. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 472-6.
72. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67, 855–859.
73. 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.
74. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis; double-blind study on 21 patients. *JAMA* 1964, 189, 743 – 7.
75. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984, 27, 376 – 8

76. Ritchlin C.T. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatology* 2006, 33,1435-8.
77. Kavanaugh A., Ritchlin C. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach for treatment guidelines. *J. Rheumatol.* 2006. 33; 7 : 1417-21.
78. Van Dooren-Greebe R.J., Kupers A.L., Mulder J. et al. Methotrexate revised: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1994; 130: 204-10.
79. Flytstrom I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I.M. Methotrexate vs Cyclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 116-21
80. Fraser AD, van Kuijk AWR, Westhovens R, et al. A randomized, double blind, placebo controlled multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005,64,859–64.
81. Saougou I., Markatseli Th., Papagoras Ch., et al. Sustained clinical Response in Psoriatic Arthritis treated with anti-TNF agents: a 5-year Open-Label Observation Cohort Study. doi: 10.1016/j. semarthrit. 2010.07.004.
82. Menter A., Korman N. J., Elmets C.A., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85
83. Punzi L., Pianon M., Rossini P., et al. Clinical and laboratory manifestations of elderly onset psoriatic arthritis: a comparison with younger disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:226-229.
84. Gladman D., Mease P., Choy E.H. et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010,12(3) :113.
85. Zachariae H., Zachariae E. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis. *Acta Derm Venerol* 1987;67:270-3.
86. Espinoza L.R., Zakraoui L., Espinoza L. R. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to Methotrexate therapy. *J Rheum* 1992;19:872-7.
87. Abu-Shakra M., Gladman D. D., Thorne J.C., et al. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheum* 1995;22:241-5.
88. Муравьев Ю.В., Денисов Л.Н., Алексеева А.В. и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2011; 5: 58-61.

89. Baranauskaite A., Raffayová H., Kungurov N. et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):541-8.
90. Kingsley G.H., Packham J.C., McHugh N.J. et al. Methotrexate is not disease modifying in psoriatic arthritis: a new treatment paradigm is required. *Rheumatology Advance Access* published February 17, 2012.
91. Chandran, V., Schentag, C.T., Gladman, D. D. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J. Rheumatol*. 2008;35, 469–471.
92. Jones G., Grotty M., Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, issue 2, 2004; Oxford Update Software.
93. Rahman P., Gladman D.D., Cook R.J. et al. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: clinical experience. *J Rheumatol* 1998;18:27-33.
94. Combe B., Goupille P., Hamilton T. A., et al.. Sulfasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicenter, placebo - controlled study. *Br J Rheum* 1996; 35:664-8.
95. Salvarani C., Macchioni P., Olivieri I., et al. A Comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheum* 2001;28:2274-82.
96. Haibel H. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Clin. Rheum Dis* 2005; 64: 124-6.
97. Van Denderen JC. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (12): 1761-4
98. Cuchacovich M., Soto L. Leflunomide decreases joint erosion and induces reparative changes in a patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 913-23.
99. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D.D., et al. Treatment of psoriatic arthritis study group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo – controlled clinical trial. *Arthr Rheum* 2004; 50: 1939-50.
100. Sparado A., Riccieri V, Sili-Scavalli A., et al. A Comparison of cyclosporine and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one – year prospective study. *Clin Exp Rheum* 1995;13:589-9363.

101. Macchioni P., Boiardi L., Cremonesi T., et al.. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporine-A. *Rheum Int* 1998;18:27-3353.
102. Saad A., Symmons D., Noyce P. et al. Risk and benefits of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008;35:883-90.
103. Migliore A., Bizzi E., Broccoli S., et al. Laganà Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator *Clinical Rheumatology* 2011.
104. Zochling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 442 – 52]
105. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Wishing TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 : 29.
106. McHuge N., Van der Bosch F., Roedevand E. et al. Effective treatment for joint and skin symptoms with Adalimumab in combination with various DMARDs in patients with psoriatic arthritis: results of the STEREO trial. 26<sup>th</sup> Annual General Meeting of the British Society for Rhe OP 21, 2009.
107. Van den Bosch F., Reece R., Manger B. et al. Adalimumab (Humira) is Effective and Safe in Treating Psoriatic Arthritis (PsA) in Real-Life Clinical Practice: Preliminary Results of the STEREO Trial. Oasis Online Abstract Submission, Poster Presentation, 2006.
108. Yang H, Epstein D, Bojke L et al. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis // *Health Technol Assess.* 2011 May;15 Suppl 1:87-95.
109. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:964–75.
110. Sterry W. Jean-Paul Ortonne J.-P. Kirkham B. et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTARandomised double blind multicentre trial. [BMJ](#) 2010 Feb 2;340:147.
111. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11: 52.

112. Antoni C., Kavanaugh A., Kirkhan B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatological and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthr Rheum* 2005; 52: 1227-36.

113. Antoni C., Krueger G. G, de Vlam K. et al. IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 Trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-57.

114. Mease P., Gladman D., Ritchlin C. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 2005, 52(10): 3279-89.

115. Gladman D., Mease P., Rithlin C. et al. Adalimumab improves joint-and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: Patients-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in psoriatic arthritis trials (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2006; 9