

Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита

Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева;
tatianakorotaeva@gmail.com

Contact:
Tatiana Korotaeva;
tatianakorotaeva@gmail.com

Поступила 07.07.15

Выполнен анализ данных литературы о механизмах действия цертолизумаба пэгола (ЦЗП) – нового ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) для лечения активного псориатического артрита (ПсА). Описаны уникальная молекулярная структура препарата, механизм действия, показано, что ЦЗП эффективно ингибирует ФНО α , не вызывая клеточный апоптоз, а также обладает низкой иммуногенностью. Рассмотрены результаты клинического исследования ЦЗП – RAPID-PsA. Отмечена быстрая клиническая эффективность лечения ЦЗП в разных дозах в отношении проявлений как артрита, так и псориаза.

Приведены данные о том, что терапия ЦЗП препятствует образованию эрозий в суставах, особенно у пациентов с активным заболеванием. Сделан вывод, что ЦЗП – перспективный препарат для лечения активного ПсА, однако необходимо проведение дальнейших фундаментальных и клинических исследований этого класса лекарственных средств, направленных против определенных цитокинов.

Ключевые слова: псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты; цертолизумаба пэгол.

Для ссылки: Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Эффективность цертолизумаба пэгола в лечении псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):553–7.

EFFICACY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

The paper analyzes the data available in the literature on the mechanisms of action of certolizumab pegol (CZP), a new tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA). It describes the unique molecular structure of the drug and its mechanism of action and shows that CZP effectively inhibits TNF- α , without inducing cell apoptosis, and has also low immunogenicity. The results of the RAPID-PsA clinical trial of CZP are discussed. Treatment with CZP at different doses promptly suppresses the manifestations of both arthritis and psoriasis.

There is evidence that CZP therapy prevents joint erosion formation in patients with active disease in particular. It is concluded that CZP is a promising drug to treat active PsA; however, it is necessary to conduct further fundamental and clinical studies of this class of drugs against certain cytokines.

Key words: psoriatic arthritis; biological agents; certolizumab pegol.

For reference: Korotaeva TV, Loginova EYu. Efficacy of certolizumab pegol in the treatment of psoriatic arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):553–7.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-553-557>

Псориатический артрит (ПсА), который встречается у трети больных псориазом, представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов из группы периферических спондилоартритов, при котором в первую очередь наблюдаются асимметричный полиартрит, дактилит, энтезит, у половины больных – аксиальные поражения в виде спондилита и сакроилиита. Системные воспалительные процессы, происходящие при этом заболевании в различных структурах костно-суставного аппарата, приводят к эрозированию, необратимой резорбции суставных поверхностей и ограничениям функциональных возможностей больных [1]. В патогенезе ПсА ведущую роль играют нарушения функции иммунной системы, проявляющиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (ФНО α), что в, конечном счете, и определяет гетерогенность клинических проявлений ПсА [2]. Данный цитокин индуцирует продукцию других провоспалительных медиаторов, в частности интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, ИЛ8, ин-

терферонов, хемокинов, а также ферментов, вызывающих деградацию хряща, включая матриксные металлопротеиназы [3]. ФНО α опосредованно влияет на многие биологические процессы, лежащие в основе иммунопатогенеза ПсА, в частности, нарушает равновесие в RANKL-зависимом костеобразовании, влияет на синтез остеопротегерина и протеогликанов. ФНО α вызывает гиперпролиферацию кератиноцитов, способствуя развитию псориатических изменений кожи, активирует лейкоциты, стимулирует пролиферацию сосудов микроциркуляторного русла или неоангиогенез – важнейший патогенетический механизм псориаза и ПсА, проявляющийся на ранней стадии патологического процесса [4]. В последние годы значительный прогресс в лечении ПсА был достигнут благодаря применению ингибиторов ФНО α [5]. В Российской Федерации к настоящему времени для лечения ПсА зарегистрированы следующие препараты этой группы: инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП).

Показано, что эти генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) не только уменьшают активность воспаления в суставах, позвоночнике, энтезисах и коже, но и, что особенно важно, задерживают деструкцию суставов, а также снижают частоту метаболических и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ПсА [6].

Относительно недавно были проведены клинические исследования по изучению эффективности и безопасности ЦЗП при различных воспалительных заболеваниях суставов. Учитывая то, что ЦЗП был зарегистрирован для лечения ПсА в 2014 г., а сведения по различным аспектам применения препарата немногочисленны, необходимой представляется систематизация данных о механизмах действия ЦЗП и его терапевтических возможностях при ПсА.

Цель работы – анализ данных литературы о возможностях применения ЦЗП при ПсА.

Профиль цертолизумаба пэгола. ЦЗП (Симзия®, «ЮСБ Фарма») представляет собой соединенный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), т. е. пэгилированный, антигенсвязывающий (Fab) фрагмент моноклонального антитела, который нейтрализует растворимый и мембрано-ассоциированный ФНО α . ЦЗП – это небольшая терапевтическая молекула с уникальной структурой, отличной от других ингибиторов ФНО α . *In vivo* Fab-фрагмент быстро выводится из организма, однако его связывание с ПЭГ позволяет увеличить массу молекулы до 91 кДа, что удлиняет период полувыведения ЦЗП до значений, сопоставимых с таковыми для полноразмерного антитела. При оценке распределения препарата показано, что ЦЗП накапливается преимущественно в воспаленных тканях, что также относят к последствиям пэгилирования. Это обеспечивает быстро наступающий и продолжительный эффект препарата, направленный на ингибирование воспаления суставов и их повреждения. Кроме того, пэгилирование обладает «маскирующим эффектом», направленным на снижение иммуногенности препарата. Низкая иммуногенность ЦЗП отражается в малом проценте выявления антител к препарату [в сочетании с метотрексатом (МТ) у 2% пациентов с ревматоидным артритом (РА)], крайне редким развитием местных и системных иммунных реакций, низким уровнем выработки антинуклеарных антител [7, 8]. Синтетический Fab-фрагмент содержит одиночную группу со свободным цистеином в шарнирной области, которая обеспечивает возможность сайт-специфического присоединения ПЭГ, но не влияет на способность Fab-фрагмента связываться и нейтрализовывать ФНО α [9, 10].

Механизм действия цертолизумаба пэгола и других ингибиторов фактора некроза опухоли α . В настоящее время показано, что ЦЗП, в отличие от других ингибиторов ФНО α , индуцирует гибель активированных иммунных клеток, продуцирующих ФНО α , без стимуляции их апоптоза. Предполагают, что препарат вовлекается в альтернативный внутриклеточный механизм с формированием особой сигнальной цепи [11, 12].

Недавно N. Ueda и соавт. [12] изучали цитотоксические эффекты ЦЗП и ГЛМ на основании оценки способности препаратов к связыванию с трансмембранными ФНО α (тмФНО α) и влиянию на антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АКОЦ) и комплемент-зависимую цитотоксичность (КЗЦ). Была подтверждена способность обоих препаратов нейтрали-

зовать тмФНО α , однако, в отличие от ГЛМ, ИНФ и АДА, ЦЗП не стимулировал систему АКОЦ и КЗЦ. С одной стороны, данное свойство указывает на отсутствие индукции апоптоза молекулами ЦЗП, с другой – с учетом центральной роли данных механизмов в иммуннопатогенезе аллергических реакций цитотоксического типа (2-го типа) легко объясняет низкую частоту местных и системных иммунных реакций на фоне применения ЦЗП [8, 12].

Исследование путей неапоптотической гибели клеток, экспрессирующих тмФНО α , под действием ЦЗП выявило его способность потенцировать внутриклеточную передачу сигнала [12]. Все существующие на сегодняшний день препараты этого класса обладают способностью эффективно связывать ФНО α , тем не менее существует ряд отличий в отношении альтернативного механизма нейтрализации цитокина – через активацию тмФНО α . Во всех случаях эти средства могут выступать в качестве антагонистов, блокируя взаимодействие между тмФНО α и рецептором данного цитокина. В одном из последних исследований была подтверждена схожая способность ЦЗП, АДА и ИНФ нейтрализовать опосредованную передачу сигнала через мембраносвязанный ФНО α , активность ЭТЦ в этом отношении была практически в два раза ниже [13]. В определенных обстоятельствах ингибиторы ФНО α могут выступать в качестве агонистов данного цитокина за счет феномена, известного как «обратный сигналинг». Активация тмФНО α приводит к фосфорилированию специфических сериновых групп на цитоплазматическом хвосте тмФНО α , в результате чего сигнал передается внутрь клеток, экспрессирующих тмФНО α [14, 15]. Имеются сведения о том, что регулируемый сигнальными пептидазо-подобными протеазами внутриклеточный протеолиз цитокина приводит к высвобождению внутриклеточного домена ФНО α , который опосредует «обратный сигналинг» дендритных клеток. В полной мере значимость этого процесса не установлена, тем не менее одним из эффектов обратного сигналинга под действием ЭТЦ и ИНФ в активированных человеческих Т-лимфоцитах является индукция E-селектина [16, 17].

Другое возможное последствие обратного сигналинга под воздействием ингибиторов ФНО α связано с потенциальным конкурированием за одни и те же молекулы сигнального пути, в частности, за молекулы, индуцирующие эндотоксин-опосредованное высвобождение цитокинов через стимуляцию Toll-подобных рецепторов. Показано, что обратный путь передачи сигнала через тмФНО α в условиях *in vitro* стимулирует резистентность к эндотоксинам и подавляет синтез ряда цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ10 и ИЛ12 [18].

В исследованиях *in vitro* было подтверждено, что ИНФ, АДА и ЦЗП в значительной степени подавляют липополисахарид-индуцированную продукцию цитокинов, включая ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ10 и ИЛ12, однако подобный эффект не наблюдается у ЭТЦ [18–20].

Обоснование применения цертолизумаба пэгола при воспалительных заболеваниях суставов с учетом распределения препарата в очагах воспаления. Распределение ЦЗП в тканях во многом обусловлено эффектом пэгилирования. Данный аспект изучался с помощью методики неинвазивных биофлюоресцентных меток на экспериментальной модели артрита [7, 21]. Было показано,

что ингибиторы ФНО α – ЦЗП, АДА и ИНФ – избирательно накапливаются в очагах воспаления. Однако было отмечено, что поступление ЦЗП в воспаленные суставы оказалось более интенсивным по сравнению с АДА и ИНФ, следовательно, воздействие препарата может быть более выраженным, что обусловлено особенностями его структуры: пегилированием и меньшим размером молекулы.

В последние годы клиническая эффективность ЦЗП интенсивно изучается в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при болезни Крона, РА, аксиальном спондилоартрите, включая анкилозирующий спондилит, ПсА, а также при псориазе [18, 22–24].

Применение цертолизумаба пэгола при псориазе.

В настоящее время завершены исследования I, II фазы и продолжаются РКИ III фазы по оценке эффективности ЦЗП у больных с псориазом. Интересно, что кроме стандартных показателей эффективности, таких как индекс тяжести псориаза и дерматологические индексы качества жизни, используется дополнительный показатель эффективности – прямое сравнение терапевтического воздействия на псориаз ЦЗП и другого ингибитора ФНО α – ЭТЦ.

В рамках этого исследования ЦЗП вводят подкожно по стандартной схеме: сначала 400 мг, далее по 200 или 400 мг 1 раз в 2 нед [25]. Первые результаты продемонстрировали более выраженную эффективность препарата по сравнению с плацебо (ПЛ) при лечении пациентов с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом. Основными показателями эффективности были улучшение по сравнению с исходными значениями на 75% и более индекса тяжести псориаза PASI, а также полное («чисто») или почти полное исчезновение («почти чисто») псориаза по шкале Общей оценки активности псориаза лечащим врачом (PGA) на 12-й неделе. В группах ЦЗП 200 мг, ЦЗП 400 мг и ПЛ ответ по PASI75 получен у 75; 83 и 7% пациентов соответственно. Полное или почти полное исчезновение псориаза по шкале PGA наблюдали у 53% больных на фоне терапии ЦЗП 200 мг, у 72% на фоне лечения ЦЗП 400 мг и у 2% в группе ПЛ (для всех $p < 0,001$ по сравнению с ПЛ). Отмечено, что у отдельных пациентов в терапевтических группах независимо от дозы наблюдалось быстрое улучшение псориазических изменений – уже на 2-й неделе терапии. Данные о сравнительной эффективности ЦЗП и ЭТЦ при псориазе пока не опубликованы.

Эффективность цертолизумаба пэгола при псориазическом артрите. В 2014 г. Р. Mease и соавт. впервые выполнили оценку клинической эффективности и безопасности ЦЗП при ПсА в рамках исследования RAPID-PsA [26]. Рандомизировано 409 пациентов с активным ПсА, который определяли как число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 , повышение СОЭ (по Вестергрену) ≥ 28 мм/ч или уровня С-реактивного белка (СРБ) $\geq 7,9$ мг/л с предшествующей неэффективностью как минимум одного базисного противовоспалительного препарата (БПВП). В исследование были включены 40% пациентов с неэффективностью одного из ингибиторов ФНО α с обязательным безлекарственным периодом ≥ 3 мес, для ЭТЦ – 28 дней. До начала лечения у 64,3% больных были признаки активного энтезита (по индексу LEI), у 26,4% – дактилита. У большинства (61,6%) пациентов

был отмечен ограниченный псориаз с общей площадью поражения кожи BSA $\geq 3\%$, у 5 пациентов среднее значение PASI составило 50 баллов, а дерматологического индекса качества жизни HAQ-DI – $1,3 \pm 0,7$. Сопутствующая терапия БПВП проводилась у 70,2% пациентов, включенных в исследование. 19,1% пациентов в группе ПЛ и 19,8% в лечебных группах ранее получали один из ингибиторов ФНО α . Результаты терапии были оценены на 12-й и 24-й неделях.

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы по принципу 1:1:1 – ПЛ, ЦЗП в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед (ЦЗП 200 мг) и ЦЗП 400 мг 1 раз в 4 нед (ЦЗП 400 мг). Вначале всем больным провели индукционный курс – 400 мг на 0–2–4-й неделе или ПЛ, затем продолжали терапию ЦЗП в разных дозах. Пациенты, получавшие ПЛ, у которых не наблюдалось уменьшения ЧБС и ЧПС более чем на 10%, на 14-й и 16-й неделях были рандомизированы в группы ЦЗП 200 мг или ЦЗП 400 мг.

В качестве основных показателей эффективности на 12-й неделе использовали 20% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), динамику показателя HAQ-DI и уровня СРБ. Вторичными показателями эффективности, которые оценивали на 24-й неделе, явились: 50% и 70% ответ по ACR, динамика энтезита по LEI, тяжесть дактилита, ответ по критерию PsARC, количество пациентов с 50%, 75% и 90% ответом по PASI, изменение тяжести псориазического поражения ногтей по модифицированному индексу NAPS1. Также было оценено достижение минимальной активности ПсА на фоне применения разных доз ЦЗП (этот интегральный показатель связан с рентгенологическим прогрессированием при ПсА). На 24-й неделе оценивали возможность ЦЗП задерживать рентгенологическое прогрессирование по модифицированному индексу Шарпа.

На 12-й неделе 20% ответ по ACR в группах ЦЗП 200 и 400 мг отмечался значительно чаще, чем в группе ПЛ – 58; 51,9 и 24,3% соответственно. Клиническое улучшение на фоне терапии ЦЗП в разных дозах было быстрым, начиная уже с 1-й недели – 20% ответ по ACR отмечался у 21% пациентов в группе ЦЗП 200 мг ($p < 0,001$), у 23% в группе ЦЗП 400 мг ($p < 0,001$) и у 7,4% в группе ПЛ.

На 12-й неделе наблюдалось более значительное уменьшение HAQ-DI, чем в группе ПЛ (-0,50 и -0,19 соответственно; $p < 0,001$). На 24-й неделе ответ по PsARC отмечался у 78,3% больных, получавших ЦЗП по 200 мг, у 77% получавших ЦЗП по 400 мг и у 33,1% – в группе ПЛ. Проявления дактилита, энтезита, псориаза кожи и ногтей также значимо уменьшились у пациентов на фоне терапии ЦЗП в разных дозах по сравнению с ПЛ. На 12-й и 24-й неделях лечения в обеих группах больных, получавших ЦЗП, 50% и 70% ответ по ACR наблюдался чаще, чем на фоне ПЛ. К 24-й неделе исследования он зафиксирован у 42,1 и 26% больных в группах ЦЗП и у только у 12,5 и 4% в группе ПЛ соответственно.

К 24-й неделе снизилась активность и тяжесть псориаза: 75% ответ по PASI наблюдался у 62,2% больных, получавших ЦЗП по 200 мг, у 60,5% получавших ЦЗП по 400 мг и только у 15,1% в группе ПЛ. На 24-й неделе терапии ЦЗП по 200 и 400 мг минимальная активность ПсА наблюдалась у 33,3 и 34,1% больных соответственно, тогда как в группе ПЛ – лишь у 5,9% пациентов. При этом эффект ЦЗП не был менее выраженным у больных с предшествующей неэффективностью одного ингибитора ФНО α .

Неблагоприятные реакции (НР) наблюдались с одинаковой частотой в группах ЦЗП 200 мг, ЦЗП 400 мг и ПЛ – соответственно 67,6; 68,1; 71,1 – и были в основном слабой степени выраженности. В группах ЦЗП зарегистрированы два случая смерти: один вследствие инфаркта миокарда, другой по неизвестным причинам, которые исследователи не связывали с участием в исследовании и лечением. Частота серьезных НР, инфекций, постинъекционных реакций также была сопоставима в группах ЦЗП и ПЛ. В целом профиль переносимости препарата соответствовал таковому при РА [26]. Авторы пришли к заключению, что использование ЦЗП в различных дозах быстро и эффективно уменьшает клинические проявления артрита, улучшает функциональный статус, при этом менее выраженными становятся проявления псориаза кожи и ногтей, препарат хорошо переносится пациентами с ПсА.

В продолжающемся 158-недельном исследовании RAPID-PsA (двойная слепая плацебоконтролируемая фаза до 24-й недели, фаза с кодированием по дозе до 48-й недели и открытая фаза до 158-й недели) были изучены и другие клинические показатели, в том числе проявления энтезита и псориатического поражения ногтей. У пациентов с исходным энтезитом (64,3%) отмечено снижение активности по индексу LEI на 24-й неделе, по сравнению с исходными значениями: динамика значения LEI составила -2,0 в группе ЦЗП 200 мг ($p < 0,001$), -1,8 в группе ЦЗП 400 мг ($p < 0,003$) и -1,1 в группе ПЛ. Устойчивое улучшение наблюдалось в отношении дактилита и поражения ногтей. Снижение индекса активности дактилита LDI относительно исходных значений на 24-й неделе было более выражено в группах пациентов, получающих ЦЗП по 200 и 400 мг по сравнению с ПЛ соответственно: -40,7 ($p = 0,002$), -53,5 ($p < 0,001$) и -22,0. У пациентов с исходным поражением ногтевых пластин (73,3%) динамика индекса тяжести псориатического поражения ногтей на 24-й неделе, по сравнению с исходными значениями, составила -1,6 в группах ЦЗП 200 и 400 мг и -1,1 в группе ПЛ [26].

Недавно P. Mease и соавт. [27] опубликовали данные о долгосрочной эффективности и переносимости ЦЗП в рамках продолжающегося RAPID-PsA. К 96-й неделе в данном исследовании продолжали участие 80% больных из 409 рандомизированных. 20%, 50% и 70% ответ по ACR наблюдался у 80,6; 62,7 и 43,8% больных соответственно, а минимальная активность заболевания – у 51,6%. 75% и 90% уменьшение выраженности псориаза по PASI отмечали соответственно у 72,7 и 60,3% пациентов, продолжающих участие в исследовании. На 24-й и 96-й неделях динамика HAQ-DI составляла -0,48 и -0,52; боли – соответственно -28,5 и -31,3. Эффект терапии не зависел от предшествующего лечения ингибиторами ФНО α .

НР отмечались у 345 (87,8%) пациентов, инфекции – у 16 (4,1%) пациентов (наиболее часто – назофарингит), серьезные НР возникли у 67 (17,0%), в том числе злокачественные новообразования у 4 (1,0%) пациентов – два случая рака молочной железы, один случай лимфомы и один случай рака шейки матки *in situ*. В течение 96-недельного периода было 6 случаев смерти (1,5%), из них два – вследствие сердечно-сосудистой патологии, одна внезапная смерть, одна инфекция и по одному случаю рака молочной железы и лимфомы. О развитии застойной сердечной недостаточности, серьезных инфекционных осложнений в месте введения, туберкулеза или оппортунистических инфекций не сообщалось [26, 27].

D. Gladman и соавт. [28] впервые в рамках RAPID-PsA провели оценку влияния ЦЗП на состояние больных по индивидуальным опросникам: HAQ, DLQI, PsAQOL, шкала усталости. Продемонстрировано, что ЦЗП оказывает положительное влияние не только на выраженность клинических проявлений ПсА и псориаза, но и на общее состояние и качество жизни больных.

Подтверждена эффективность ЦЗП у больных с ПсА в отношении улучшения производительности на рабочем месте, продуктивности при выполнении домашней работы, увеличения вовлеченности в семейные, социальные и досуговые мероприятия [29].

Влияние цертолизумаба пэгола на рентгенологическое прогрессирование при псориатическом артрите. В рамках исследования RAPID-PsA была также выполнена оценка влияния ЦЗП на рентгенологическое прогрессирование по модифицированному для ПсА индексу Шарпа. Было установлено, что ЦЗП более эффективно, чем ПЛ, задерживал прогрессирование эрозий в суставах, особенно у пациентов с наличием эрозий до начала лечения в сочетании с повышением уровня СРБ [30].

Заключение

Полученные к настоящему времени данные контролируемого исследования RAPID-PsA свидетельствуют о том, что ЦЗП эффективен и безопасен при лечении ПсА, как и при других воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. В отличие от иных ингибиторов ФНО α , ЦЗП обладает уникальной структурой, препятствующей развитию НР, связанных с цитотоксичностью. Показано, что препарат имеет альтернативные пути внутриклеточной передачи сигнала, что в ассоциации с молекулярными особенностями ЦЗП приводит к преимущественному накоплению препарата в воспаленных тканях. При ПсА ЦЗП обеспечивает быстрое и стойкое улучшение основных клинических проявлений заболевания, а подкожное введение препарата в сочетании с низкой частотой местных и системных иммунных реакций способствует удовлетворительной приверженности пациентов лечению. ЦЗП снижает активность не только артрита, но и кожных изменений. Он также эффективно сдерживает развитие деструкции суставов. Перспективы применения ЦЗП при ПсА связаны с возможностью использовать препарат у пациентов с неэффективностью БПВП или других ингибиторов ФНО α . Необходимо дальнейшее исследование ЦЗП, которое должно включать сравнительную оценку эффективности ЦЗП и ГИБП с другим механизмом действия, а также изучение его влияния на кардиоваскулярную коморбидность при ПсА и долгосрочной эффективности, особенно в аспекте иммуногенности. Получить такие результаты возможно только в рамках крупных национальных регистров ГИБП при псориазе и ПсА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1460–8. doi: 10.1093/rheumatology/keg384
- Mease PJ. Tumor necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:298–304. doi: 10.1136/ard.61.4.298
- Laloux L, Voisin MC, Allain J, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):316–21. doi: 10.1136/ard.60.4.316
- Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al, BSRBR. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):697–705. doi: 10.1093/rheumatology/kep423
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94. doi: 10.1136/ard.2008.094946
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF- α and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest*. 2003;111(6):821–31. doi: 10.1172/JCI200316069
- Palframan R, Airey M, Moore A, et al. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods*. 2009;348(1–2):36–41. doi: 10.1016/j.jim.2009.06.009
- Dinesen L, Trevis S. Targeting nanomedicines in the treatment of Crohn's disease: focus on certolizumab pegol (CDP870). *Inter J Nanomed*. 2007;2(1):39–47. doi: 10.2147/nano.2007.2.1.39
- Choy C, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology*. 2002;41(10):1133–7. doi: 10.1093/rheumatology/41.10.1133
- Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(7):539–51. doi: 10.2165/00003088-200140070-00005
- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor agents. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(11):1323. doi: 10.1002/ibd.20225
- Ueda N, Tsukamoto H, Mitoma H, et al. The cytotoxic effects of certolizumab pegol and golimumab mediated by transmembrane tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 3:665. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.482
- Ohshima S, Saeki Y, Mima T, et al. Long-term follow-up of the changes in circulating cytokines, soluble cytokine receptors, and white blood cell subset counts in patients with rheumatoid arthritis (RA) after monoclonal anti-TNF alpha antibody therapy. *J Clin Immunol*. 1999;19(5):305–13. doi: 10.1023/A:1020543625282
- Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):308–15. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.005
- Kirchner S, Holler E, Haffner S, et al. Effect of different tumor necrosis factor (TNF) reactive agents on reverse signalling of membrane integrated TNF in monocytes. *Cytokine*. 2004;28(2):67–74. doi: 10.1016/j.cyto.2004.06.008
- Watts AD, Hunt NH, Wanigasekara Y, et al. A casein kinase I motif present in the cytoplasmic domain of members of the tumour necrosis factor ligand family is implicated in 'reverse signalling'. *EMBO J*. 1999;18(8):2119–26. doi: 10.1093/emboj/18.8.2119
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, et al. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1215–28. doi: 10.1093/rheumatology/kep031
- Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(5):353–66. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.011
- Van Lent PL, Blom AB, Grevers L, et al. Toll-like receptor 4 induced Fc γ R expression potentiates early onset of joint inflammation and cartilage destruction during immune complex arthritis: Toll-like receptor 4 largely regulates Fc γ R expression by IL-10. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):334–40. doi: 10.1136/ard.2006.057471
- Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from PRECISE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(8):903–16. doi: 10.1111/apt.12930
- Shen C, Assche GV, Colpaert S, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):251–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02309.x
- Keystone E, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis: 5 year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2094–100. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203695
- Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a Phase 3 randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):668–77. doi: 10.1002/art.38973
- Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of Certolizumab Pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):39–47. doi: 10/1136/annrheumdis-2013-2024231
- Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the pegylated fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):180–90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x
- Mease PJ, Fleischmann RM, Deodhar A, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti-TNF exposure: 24 week results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48–55. doi: 10/1136/annrheumdis-2013-203696
- Mease PJ, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti-tumor necrosis factor exposure: 96-week outcomes from the RAPID-PSA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1652
- Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, et al. Effect of Certolizumab Pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):1085–92. doi: 10.1002/acr.22256
- Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, et al. Improvements on productivity at paid work and within the household and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:44–51. doi: 10/1136/annrheumdis-2014-205198
- Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomized placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:233–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697