

ОБЗОРИ REVIEWS

ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ С БИОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА

Ал. Копчев и С. Монов

Клиника по ревматология, МУ – София

TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS WITH BIOLOGICAL DRUGS

A. Kopchev and S. Monov

Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

Резюме:	Псоориатичният артрит (psoriatic arthritis – PsA) е хронично аутоимунно заболяване, което принадлежи към групата на спондилоартропатиите. В лечението на това заболяване се използват нефармакологични и фармакологични подходи. Основно място във фармакотерапията заемат биологичните болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ). Настоящият обзор предлага класификация на използваните за лечение на PsA БМАРЛ, фокусирайки се върху биологични средства, които са крайъгълен камък при лечението на всички болестни прояви.
Ключови думи:	псоориатичен артрит, лечение, БМАРЛ, биологични средства, анти-TNF, анти-IL17, анти-IL12/23
Адрес за кореспонденция:	Доц. д-р Симеон Монов, e-mail: doctor_monov@yahoo.com
Abstract:	Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic autoimmune disease that belongs to the group of spondyloarthropathies. In the treatment of this disease non-pharmacological and pharmacological approaches are used. The main role in the pharmacotherapy is played by the biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). This review offers a classification of the DMARDs used to treat PsA, focusing on the biological agents that are the cornerstone in the treatment of all disease manifestations.
Key words:	psoriatic arthritis, treatment, DMARD, biologicals, anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/23
Address for correspondence:	Assoc. Prof. Simeon Monov, M.D., e-mail: doctor_monov@yahoo.com

Псоориатичният артрит (psoriatic arthritis – PsA) е хронично аутоимунно заболяване, принадлежащо към спектъра на серонегативните спондилоартропатии, засягащо до една трета от пациентите с псоориатична болест с кожно ангажиране (cutaneous-only psoriasis – PsC). Като типичен представител на спондилоартропатиите PsA се характеризира със засягане на аксиалния скелет, дактилит, ентезит, както и с някои по-специфични прояви – предимно периферен артрит, засягане на кожата и ноктите.

Лечението на PsA е нефармакологично и фармакологично. Към първата група спадат физиотерапията, хирургичната интервенция, когнитивно-поведенческата терапия, а от втората основна роля имат болест-модифициращите ан-

тиревматични лекарства (БМАРЛ). Те се характеризират със способността си за редукция на симптомите и възпалението, прогресията на ставното увреждане и подобряване качеството на живот на пациентите [1, 2]. Най-общо БМАРЛ могат да бъдат разделени в 3 основни групи (табл. 1): конвенционални синтетични БМАРЛ (кБМАРЛ); биологични агенти (бБМАРЛ); таргетирани синтетични БМАРЛ (тБМАРЛ) – като инхибитори на фосфодиестеразата или JAK-киназни инхибитори.

Конвенционалните синтетични БМАРЛ са по-слабо ефективни при PsA, отколкото при ревматоидния артрит и не повлияват някои специфични прояви като ентезит, дактилит и аксиално засягане [3-5].

Таблица 1. Класификация на терапевтичните средства, използвани при лечение на PsA

Конвенционални синтетични БМАРЛ	Биологични БМАРЛ	Таргетиранни синтетични БМАРЛ
<ul style="list-style-type: none"> • methotrexate • leflunomide • sulfasalazine • cyclosporin A 	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept (anti-TNF) • adalimumab (anti-TNF) • certulizumab (anti-TNF) • golimumab (anti-TNF) • infliximab (anti-TNF) • ustekinumab (anti-IL12/23) • secukinumab (anti-IL-17A) 	<ul style="list-style-type: none"> • apremilast (PDE-и) • tofacitinib (JAK-и) (проучвания)

анти-TNF – насочени срещу тумор-некротизиращ фактор-алфа; анти-IL12/23 – насочени срещу общата p40 субединица на интерлевкини 12 и 23, анти-IL-17 – насочени срещу интерлевкин 17A; PDE-и – инхибитори на фосфодиестеразата; JAK-и – инхибитор на JAK-киназата

Таблица 2. Ефективност на различните фармакологични подходи при PsA

Лечение	Артрит	Кожа	Спондилит	Дактилит	Ентезит
НСПВС	X		X		
Вътреставно приложение на КС	X				
Локално лечение (външно)		X			
Физиотерапия			X		
Псоларен UVA/UVB		X			
Конвенционални синтетични БМАРЛ (метотрексат, циклоспорин А, сулфасалазин)	X	X			
Биологични БМАРЛ (инхибитори на TNF- α , IL-12/23, IL-17)	X	X	X	X	X
Таргетиранни синтетични БМАРЛ – инхибитори на PDE4	X	X	X	X	X

БМАРЛ – болест-модифициращи антиревматични лекарства; НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства; КС – кортикостероиди; UVA – ултравиолетови А лъчи, UVB – ултравиолетови В лъчи. (Адаптирано от Препоръки за лечение на псориаичен артрит на Българското дружество по ревматология, 2016 г.)

Основните патологични събития при PsA се наблюдават в кожата, синовиума, ентезите, хрущялните и костните структури.

В кожата се наблюдават Th1 и Th17 отговор и повишена експресия на цитокини като тумор-некротизиращ фактор (TNF), интерферон (IFN)- γ , интерлевкин (IL)-1, 6, 17, 22, 23 [6]. Хистологични проучвания сочат сходни с RA възпалителни промени в синовиума – хиперплазия, субсиновиален инфилтрат от T-, B-клетки и моноцити, поавишена експресия на TNF- α , IFN- γ , IL-1B, IL-2, IL-10, IL-17, IL-18, матриксни metalloпротеинази [7].

През последните две десетилетия се разработват редица големи молекули – биологични средства, които по същество представляват антитела, получени по различни технологии, насочени срещу основни за патогенезата на PsA цитокинови пътища. Използват се инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа – анти-TNF- α , инхибитори на интерлевкин 12/23 – анти-IL-12/23, и инхибитори на интерлевкин-17 – анти-IL-17.

1. ИНХИБИТОРИ НА ТУМОР-НЕКРОТИЗИРАЩ ФАКТОР- α (АНТИ-TNF- α)

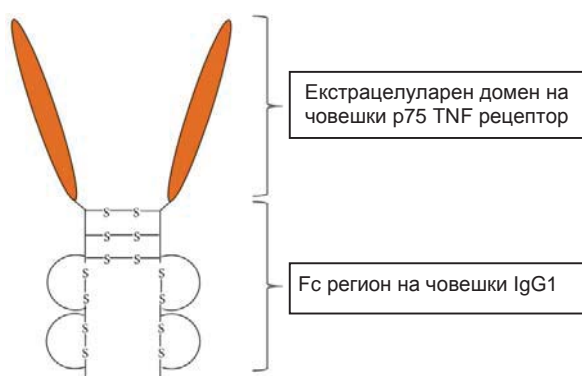
Към тази група принадлежат: etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, infliximab.

1.1. Etanercept

Etanercept е димерен фузионен протеин, който се състои от два свързани TNFR2 рецептора към Fc на IgG, състоящ се от домейните CH2, CH3 и свързващо звено (фиг. 1). Продуктира се от яйчникови клетки на китайски хамстер и има тегло 150 kDa. Свързва се с две циркулиращи или свързани с клетката TNF- α молекули и предотвратява свързването на TNF- α и TNF- β (лимфотоксин) към TNF рецепторите. Съществуват два основни типа рецептори за TNF – p55 и p75. Etanercept е разтворима форма на p75 TNF рецептора. Полуживотът на препарата е около 102 ч [8, 9]. Одобрената в България доза е 50 mg подкожно веднъж седмично.

Проучване на P. Mease и сътр., сравняващо Etanercept 2 x 25 mg подкожно седмично с пла-

цебо за 12 седмици, сочи честота на ACR 20 (подобрене с 20% по American College of Rheumatology) 73% в активната група спрямо 13% при плацебо-групата. В PASI (Psoriasis Area Severity Index) 75% подобрене било постигнато съответно от 25% и 0%. Средното подобрене на PASI било 46% при лекуваните с etanercept спрямо 9% в плацебо-групата. В последващо изследване на същата популация било установено, че на 12-ия месец препаратът забавя радиографската прогресия, оценена чрез modified total Sharp score: -0.03 срещу +1.00 ($p = 0.0001$) [10, 11].



Фиг. 1. Структура на Etanercept

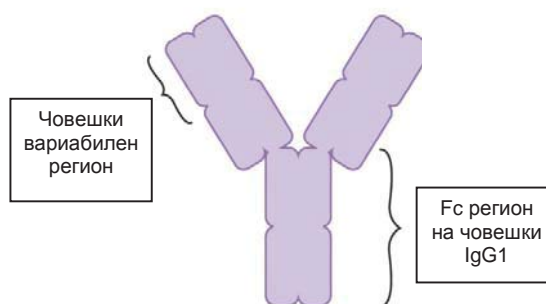
Ефектите на Etanercept върху аксиалното засягане са доказани при проучвания с анкилозиращ спондилит и нерадиографски аксиален спондилоартрит, като наблюдателно проучване на италиански екип сочи, че препаратът е ефективен при този тип засягане и при PsA. Проследени са 32 пациенти с PsA, лекувани с Etanercept в продължение на 12 месеца, и е наблюдавано подобрене на BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) при 72% и на BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) при 76% [12].

Клинично-инструментално (с използване на магнитнорезонансна томография – МРТ) проучване на H. Marzo-Ortega и сътр. сочи регресия на 86% от МРТ засечените ентезни лезии при 9 пациенти със спондилоартропатия, лекувани с Etanercept в продължение на 6 месеца [13].

Рандомизираното двойносляпо мултицентрово проучване PRESTA сочи подобни резултати относно ефективността на препарата спрямо дактилита и ентезита. То включва 753 пациенти с PsA, рандомизирани на Etanercept 25 mg или 50 mg подкожно седмично. На седмица 24 се установява редукция на дактилита по 60-точкова скала с 84.5%, а на ентезита – с 83% [14].

1.2. Adalimumab

Adalimumab (фиг. 2) е напълно хуманизирано IgG1 анти-TNF α антитяло, получено по фагова технология. Антитялото се свързва с циркулиращите и свързаните с клетката молекули TNF и блокира взаимодействието им с p55 и p75 рецепторите, но не повлиява TNF β сигнализацията. Препаратът предизвиква лиза на TNF-експресиращите клетки, като съпътстващата терапия с MTX намалява клирънса на adalimumab с 20-44%. Полуживотът му е 10-20 дни. Стандартната доза при PsA е 40 mg подкожно през 14 дни [8].



Фиг. 2. Структура на adalimumab

Ефективността на Adalimumab при PsA е изследвана в проучване ADEPT, включващо 345 пациенти с неадекватен отговор към терапията с НСПВС, рандомизирани на Adalimumab или плацебо в продължение на 24 месеца. На седмица 12 при 58% от пациентите, рандомизирани на Adalimumab, е постигнат ACR 20 срещу 14% от плацебо-групата. Сходни резултати има и на седмица 24. На същия етап е постигнат PASI 75 от 59% спрямо 1% от рандомизираните на плацебо. Отчетено е подобрене на дактилита и ентезита, без достигане на статистически значими резултати. Отчита се и забавяне на радиографската прогресия, подобрене на HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index), SF-36 (Short Form 36) – ментална и физикална скала, DLQI (Dermatology Quality of Life Index) и FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) [15]. Анализът на пациентите от ADEPT на седмица 48 сочи постигане на ACR 20, 50 и 70 съответно от 56%, 44%, 30% от пациентите, а на PASI 50, 75, 90 и 100 – от 67%, 58%, 46% и 33%. При пациентите на Adalimumab се установява радиографско увреждане (чрез modified total Sharp score) -0.1, срещу +0.1 в плацебо-групата [16].

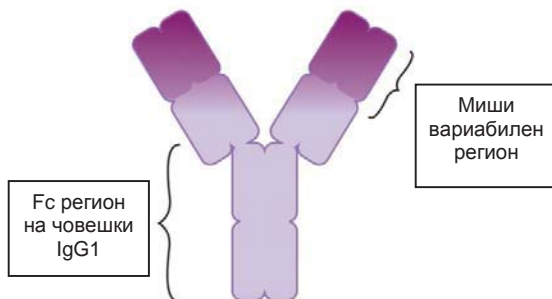
Проучване на M. Genovese и сътр. при пациенти с неуспешна терапия с БМАРЛ открива подобни резултати при лекуваните с Adalimumab. На седмица 12 ACR20 е постигнат от 39% от пациентите на активна субстанция, срещу 16%

от пациентите на плацебо. PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) отговор е отчетен съответно при 51% и 24% от пациентите [17].

А. Anandarajah и сътр. анализират с MPT изследване костномозъчния едем, синовиита, ставния излив и ерозиите при пациенти с PsA, лекувани с Adalimumab. Отчитат се значима редукция на костномозъчния едем и синовиалния излив, но не и значима разлика при оценката за наличие на ерозии. Не се установяват и данни за подобрене на MPT оценката за наличие на синовит. Авторите обобщават, че резултатите показват нуждата от продължителна анти-TNF терапия [18].

1.3. Infliximab

Infliximab (фиг. 3) е химерично моноклонално антитяло, което комбинира човешки IgG1 константен регион с миши вариабилни региони. Синтезира се миша миеломна клетъчна линия. Препаратът се свързва с висок афинитет към разтворимия и свързания с клетката TNF, като може да предизвика лиза на клетката. Не повлиява TNF β сигнализацията. Полуживотът му е 8-9.5 дни, а прилаганата доза при PsA – 5 mg/kg на 0, 2, 6 дни от седмицата, след което – на 8 седмици интравенозно. Съпътстващото приложение на Methotrexate показва серумните нива на препарата [8].



Фиг. 3. Структура на Infliximab

Първите проучвания с препарата при PsA датират от 2002 г. Проучване на С. Antoni и сътр. при 10 пациенти, лекувани с Infliximab и проследени в продължение на 54 седмици, отчита, че още на втората седмица всички пациенти постигат ACR 20, 8 постигат ACR 50 на седмица 10 и 6 пациенти постигат ACR 70 на седмица 54. MPT изследване на седмица 10 установява 82.5% редукция на възпалението спрямо изходните стойности. Отчита се и подобрене на PASI със 71.3% [19].

Впоследствие се провеждат проучванията IMPACT и IMPACT II с цел да се установени дали Infliximab може да се използва за лечение на PsA.

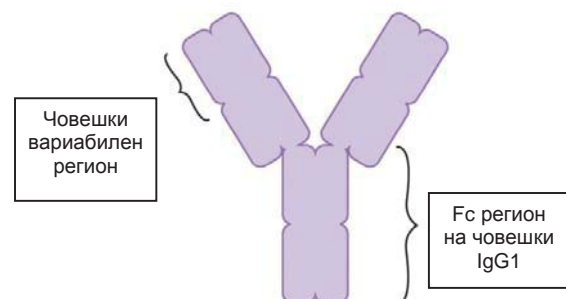
Проучването IMPACT включва 104 пациенти, неповлияващи се от поне едно БМАРЛ. На сед-

мица 16 ACR 20 е постигнат при 65% от пациентите, лекувани с Infliximab, спрямо 10% пациентите в плацебо-групата. PsARC е постигнат съответно от 75% спрямо 21% от пациентите. PASI 75 се достига при 68% спрямо 0% от съответните групи. Отчита се и забавяне на радиографската прогресия, измерена чрез PsA-модифициран van der Heijde-Sharp метод [20].

MPACT II е проучване във фаза III, при което ефективността на Infliximab е тествана при по-голяма група пациенти. Установени са подобни резултати относно ACR 20, 50, 70, PASI 75 и PsARC. Изследван е и ефектът върху ентезита и дактилита. На седмица 14 дактилит се установява при 18% при пациентите на Infliximab срещу 30% от плацебо-групата, а активен ентезит – при съответно 22% и 34% от пациентите [21].

1.4. Golimumab

Golimumab (фиг. 4) е напълно човешко моноклонално антитяло, получено от имунизирани трансгенни мишки, експресиращи човешки IgG. Има висок афинитет и неутрализираща способност за човешки TNF α , като се свързва с разтворимата и с трансмембранната форма. Полуживотът му е около 14 дни, като одобрената доза при PsA е 50 mg месечно подкожно самостоятелно или в комбинация с Methotrexate [8].



Фиг. 4. Структура на Golimumab

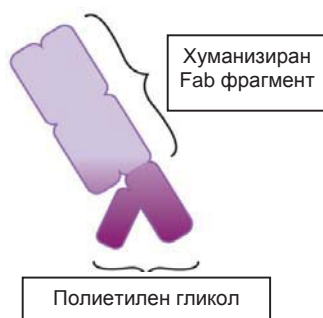
А. Kavanaugh и сътр. рандомизират 405 пациенти с PsA на Golimumab 50 mg, Golimumab 100 mg и плацебо. Оценките за ефективност на седмица 14 и 24 включват ACR 20, PASI, нокътно засягане, измерено чрез NAPS (Nail Psoriasis Severity Index), ентезит, измерен чрез MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) и HAQ SF-36.

На седмица 14 при 51% от група на 50 mg, 45% от групата на 100 mg и 9% от плацебо-групата постигат ACR 20. Съответно 58%, 40% и 9% постигат PASI 75. На седмица 24 значително подобрене се отчита по показатели като HAQ, SF-36, NAPS, MASES и глобална оценка на лекаря за активността на заболяването [22].

Данни от дългосрочните изследвания в рамките на същото проучване сочат аналогични резултати относно ставните и кожните симптоми, като е направена по-детайлна оценка и върху ентезита и дактилита. От 405 рандомизирани пациенти, при 77% се установява ентезит и при 34% – дактилит. На седмица 53 се отчита подобрене на ентезита с 54%, а на дактилита със 77% при пациентите, лекувани с Golimumab. Изводите, които се правят, са, че Golimumab е ефективен спрямо всички компоненти на болестта, включително към ентезита и дактилита [23].

1.5. Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (фиг. 5) е TNF специфичен, пегилиран Fab фрагмент. Пегилирането води до значително удължаване на полуживота на препарата, сравним с този на цяло антитяло. Поради липсата на Fc фрагмент, Certolizumab не може да доведе до клетъчна смърт чрез фиксиране на комплемента или ефекторни клетки. Одобрената доза е 400 mg подкожно на седмици 0, 2 и 4, след което 200 mg подкожно на 2 седмици.



Фиг. 5. Структура на Certolizumab

В проучването RAPID-PsA са рандомизирани 409 пациенти в съотношение 1:1:1, както следва: плацебо срещу Certolizumab 200 mg на всеки 2 седмици срещу Certolizumab 400 mg на всеки 4 седмици. На седмица 24 ACR 20 е постигнат

съответно при 58.0%, 51.9% и 24.3% от така представените групи пациенти. При лекуваните с активен препарат се отчита значително по-голямо подобрене във физикалната функция. Задържащо се във времето подобрене се отчита и при кожното засягане, дактилита, ентезита и засягането на ноктите [24].

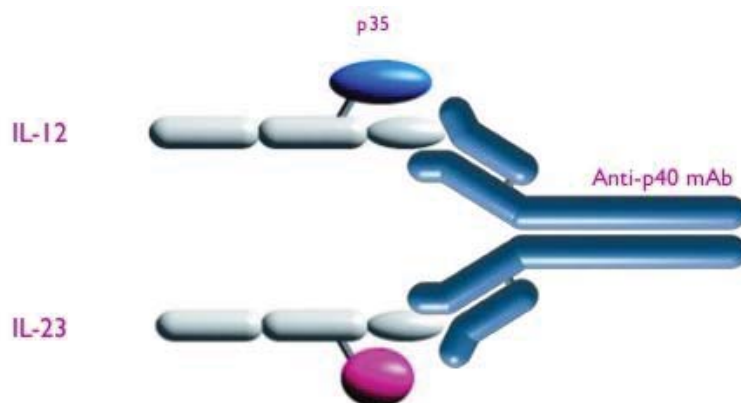
При анализа на седмица 96 ACR 20 се установява при 63% в двете активни групи. Авторите не отчитат прогресия в структурното увреждане по време на 96-седмичния период [25].

2. ИНХИБИТОРИ НА IL12/23

2.1. Ustekinumab

Ustekinumab (фиг. 6) е човешко IgG1k моноклонално антитяло, получено от трансгенни мишки, имунизирани с човешки IL-12 антиген. Спленоцитите на мишките, съдържащи антитяло-продуциращи В-клетки, се свързват с безсмъртна клетъчна линия, като получените хибридомни клетки се култивират при специални условия. Ustekinumab се свързва с общата p40 субединица на интерлевкини 12 и 23, което пречи на взаимодействието на тези цитокини с клетъчния IL-12R β 1 рецептор, респективно на свързаната медиция. Дозата на Ustekinumab при PsA е: 45 mg подкожно на седмици 0 и 4, след което на 12 седмици при лица < 100 kg телесна маса и 2 x 45 mg подкожно на същия период при лица с по-голяма телесна маса [26].

Първата индикация на Ustekinumab е плакетен псориазис, като две проучвания във фаза III сочат бърз и продължителен клиничен отговор, оценен чрез PASI със стойности на PASI 75 от порядъка на 60-70%. Сравнително проучване между Ustekinumab и Etanercept при умерен до тежък плакетен псориазис сочи превъзходство на Ustekinumab 45 и 90 mg спрямо Etanercept на седмица 12 – PASI 75 съответно при 67.5%, 73.8%, 56.8% от пациентите [27-29].



Фиг. 6. Структура на Ustekinumab. Вариабилният регион се свързва с p40 субединица на IL12/23. Anti-p40 mAb – антитяло срещу p40 субединицата, IL-12 – интерлевкин 12, IL-23 – интерлевкин 23

Три големи проучвания сочат ефективност на препарата и при PsA. През 2009 г. е проведено първото (фаза II) двойносляпо, рандомизирано и плацебо-контролирано кръстосано проучване, което сочи значително подобрене на кожните и ставните прояви при пациенти с PsA. На седмица 12 при 42.1% от пациентите на Ustekinumab (доза предимно 63 mg) се постига ACR 20 спрямо 14.3% от пациентите в плацебо-групата. На седмица 36 без допълнително лечение ACR 20 отговорът се запазва при $\frac{3}{4}$ от тези пациенти. При пациентите с по-висок С-реактивен протеин са наблюдавани по-добри резултати [30]. Анализ на същото проучване относно качеството на живот сочи значително по-голямо подобрене на DLQI (-8.6 срещу 0.8) и HAQ-DI (-0.31 срещу 0.04) сред лекуваните с Ustekinumab [31].

В проучването PSUMMIT I са рандомизирани 615 пациенти на Ustekinumab 45 mg, 90 mg и плацебо. Резултатите от изследването показват, че при значително по-голяма част от пациентите, лекувани с активния препарат, се постига ACR 20 (съответно 42.4% срещу 49.5% срещу 22.8%), ACR 50 (съответно при 24.9% срещу 27.9% срещу 8.7%), ACR 70 (съответно при 12.2% срещу 14.2% срещу 2.4%) и DAS 28-CRP отговор (66% и 68% от пациентите в двете активни рамена срещу 34% от пациентите в плацебо-групата). Голяма част от пациентите на Ustekinumab постигат PASI 75% на седмица 24. По-голямо подобрене на ентезита и дактилита има при пациентите на активна субстанция на Ustekinumab, спрямо тези в плацебо-групата [32].

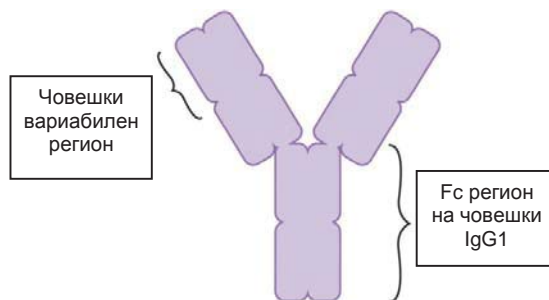
3. ИНХИБИТОРИ НА IL-17A

3.1. Sekukinumab

Sekukinumab (фиг. 7) е човешко IgG1 моноклонално антитяло, което селективно се свързва с IL-17A и предотвратява взаимодействието на цитокина с неговия рецептор. Полуживотът на препарата е 22-31 дни [31]. Дозата на препарата при PsA е 300 mg подкожно седмично в 4 поредни седмици, след което 300 mg подкожно месечно [33].

В 24-седмично фаза II проучване на I. McInnes и сътр. са рандомизирани 42 пациенти с активен PsA на Secukinumab 10 mg/kg i.v. или плацебо. ACR 20 на седмица 6 се постига при 39% от пациентите в активната спрямо 16% от пациентите в плацебо-групата. При пациентите, провеждащи терапия със Secukinumab, се установява и сигнификантно подобрене на СУЕ,

CRP, HAQ-DI, SF-36 спрямо рандомизираните пациенти в плацебо-групата [34].



Фиг. 7. Структура на Secukinumab

FUTURE 1 е проучване във фаза III, в което са рандомизирани 606 пациенти с PsA, разпределени в съотношение 1:1:1, както следва: на интравенозен Secukinumab (10 mg/kg) на седмици 0, 2 и 4, след което по 150 mg или 75 mg, или плацебо подкожно на всеки 4 седмици. ACR 20 отговор се отчита на седмица 24 при 50% от пациентите в група, провеждаща лечение в доза 150 mg Secukinumab, при 50.5% от група, провеждаща лечение със 75 mg Secukinumab, и при 17.3% от пациентите в плацебо-групата. Данните от изследванията за ACR 50, структурно увреждане, ентезит, дактилит, PASI 75, HAQ-DI, SF-36 се посочват като сигнификантно подобрени при пациентите на активна субстанция спрямо плацебо-групата [35].

Последващото мултицентрово проучване FUTURE 2 включва 397 пациенти от 76 международни центъра, рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на Secukinumab 300 mg, 150 mg, 75 mg или плацебо субкутанно – веднъж седмично за 4 седмици, след което веднъж месечно. На седмица 24 статистически повече пациенти от активните групи постигат ACR 20 – съответно 54%, 51%, 29%, спрямо 15% в плацебо-групата. Статистически значимо пръвзходство относно PASI 75, PASI 90, делта DAS28-CRP и SF-36 се наблюдават при пациентите в групи за лечение с 300 mg Secukinumab и 150 mg Secukinumab спрямо плацебо-групата. Отчетени са подобрения на ентезита и дактилита, но разликите не достигат статистическа значимост [36].

НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО С БИОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА

Изброените биологични средства са свързани с редица нежелани реакции, описани в рандомизирани клинични проучвания и постмаркетингови доклади. Нежеланите реакции са обобщени в табл. 3.

Таблица 3. Най-често срещани нежелани лекарствени реакции от трите класа биологични средства, одобрени за лечение на PsA (кратка характеристика на продукта. www.ema.europa.eu.)

Anti-TNF	Anti-IL-12/23	Anti-IL-17
<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции • Реакции от мястото на убождане • Инфузионни реакции • Демиелинизиращи заболявания • Малигнени заболявания • Сърдечна недостатъчност • Индуциране на аутоимунни синдроми 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции (най-често назофарингит) • Главоболие, умора • Реакции на свръхчувствителност • Реакции на мястото на убождане 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции (предимно горни дихателни пътища, орален herpes simplex) • Реакции на свръхчувствителност • Реакции на мястото на убождане • Диария • Потенциално влошаване на съществуваща болест на Крон

Библиография

1. Michelsen B, Fiare R, Diamantopoulos AP et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS ONE* 2015; 10:e0123582.
2. Strand V, Sharp V, Koenig AS et al. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71:1143-50.
3. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*, 2006; 33:1422-1430.
4. Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy: a systematic review. *J Rheumatol*, 2006; 33:1435-1438.
5. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*, 2006; 33:1439-1441.
6. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, et al. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009; 9:679-91.
7. Baeten D, Demetter P, Cuvelier C et al. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis*, 2000; 59:945-53.
8. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. *Rheumatology*, 6th edition, Elsevier 2015.
9. Drugbank: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00005>.
10. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*, 2004; 50(7):2264-72.
11. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*, 2006; 33(4):712-721.
12. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol*, 2011; 29(1):80-84.
13. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor Ph, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: A clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*, 2001; 44(9):2112-2117.
14. Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*, 2010; 340:c147.
15. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT. Adalimumab for the Treatment of Patients With Moderately to Severely Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*, 2005; 52(10):3279-3289.
16. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(2):476-88.
17. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GTD et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*, 2007; 34(5):1040-1050.
18. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, et al. Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69:206-209.
19. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum*, 2002; 47:506-12.
20. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005; 52:1227-36.
21. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64:1150-7.
22. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 2009; 60(4):976-986.
23. Kavanaugh A, Mease P et al. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol. Suppl.* 2012; 89:90-93.
24. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*, 2014; 73:48-55.
25. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumor necrosis factor exposure RMD Open 2015; 1:e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
26. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *mAbs*. 2011; 3(6):535-545.
27. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet*, 2008; 371:1665-1674.

28. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2) *Lancet*. 2008; 371:1675-1684.
29. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010; 362:118-128.
30. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 2009; 373(9664):633-40.
31. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin*, 2010; 26(10):2385-92.
32. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*, 2013; 382(9894):780-9.
33. Drugbank: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09029>.
34. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73:349-356.
35. Mease PJ, McInnes IB. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015; 373:1329-1339.
36. McInnes IB et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015; 386(9999):1137-1146.

Постъпил за печат на 5 април 2017 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2017

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	2	14
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	2	20
Сърдечно-съдови заболявания	3	30

За контакти:

Д. Андреева, Сн. Стоянова, Й. Везирова
ОТДЕЛ НАУЧНА МЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ
(сградата пред Администрацията на Александровска болница)
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София
☎ 02 952-59-20, 02 952-05-15, 02 952-16-45, 02 952-23-93

Стойността на абонамента може да се преведе и с пощенски запис, или по сметка ЦМБ – IBAN BG 31 BPVI 7940 3163 9820 01, ЮРОБАНК И ЕФ ДЖИ БЪЛГАРИЯ, BIC код: BPVIBGSF, Номер по ДДС: 831385737.