

Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Губарь Е.Е.¹, Корсакова Ю.Л.¹, Глухова С.И.¹,
Василенко Е.А.², Василенко А.А.³, Кузнецова Н.А.⁴,
Патрикеева И.М.⁵, Насонов Е.Л.^{1,6}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург; ³ГБОУЗ «Новгородская областная клиническая больница», Великий Новгород; ⁴МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург; ⁵ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³173008, Россия, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ⁴620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189; ⁵625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ⁶119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2.

Цель исследования — сравнение клинической эффективности таргетного синтетического базисного противовоспалительного препарата (тсБПВП) тофацитиниба (ТОФА) и генно-инженерного биологического препарата (ГИБП), ингибитора фактора некроза опухоли α (иФНО α) адалимумаба (АДА) у больных псориатическим артритом (ПсА) в реальной клинической практике по данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Пациенты и методы. В исследование включено 77 больных ПсА (43 мужчины и 34 женщины), соответствовавших критериям CASPAR и наблюдавшихся в Общероссийском регистре. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. В 1-ю группу, в которой назначали таблетированный ТОФА по 5 мг 2 раза в день, вошел 41 пациент: 24 (58,5%) мужчины и 17 (41,5%) женщин, медиана возраста — 41 [34; 50] год, медиана длительности ПсА — 72 [35; 120] мес. Ко 2-й группе, в которой использовали АДА по 40 мг/2 нед подкожно, отнесены 36 больных: 19 (52,8%) мужчин и 17 (47,2%) женщин, медиана возраста — 44 [34; 51] года, медиана длительности ПсА — 59 [22; 102] мес. Комбинированную терапию, включающую метотрексат (МТ), получали 80,5% пациентов группы ТОФА и 52,8% пациента группы АДА.

У всех пациентов в начале исследования и каждые 6 мес оценивали активность и эффективность терапии ПсА по DAPSA и критериям минимальной активности болезни — МАБ (число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли ≤ 15 , общая оценка активности болезни больным ≤ 20 мм по визуальной аналоговой шкале, HAQ $\leq 0,5$, энтезиты ≤ 1), динамику BASDAI и BSA. Определяли число больных, достигших ремиссии (DAPSA ≤ 4) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии ТОФА и АДА.

Результаты и обсуждение. До начала терапии в 1-й группе медиана DAPSA составляла 44,2 [37,8; 55,3]: умеренная активность ПсА была у 5 (12,2%), высокая — у 36 (87,8%) больных. Во 2-й группе медиана DAPSA равнялась 35,8 [21,1; 52]: низкая активность выявлена у 3 (8,6%), умеренная — у 11 (31,4%), высокая — у 21 (60%) больного (доступны данные 35 пациентов). Через 6 мес после начала лечения у пациентов 1-й и 2-й групп произошло значимое снижение всех показателей активности ПсА по сравнению с исходными. Медиана DAPSA составила соответственно 11 [4,3; 17,3] и 9,1 [6; 19,6]; ремиссии по DAPSA достигли соответственно 11 (26,8%) и 6 (20,8%) больных, низкой активности — 15 (36,6%) и 13 (44,8%), МАБ — 16 (40%) и 9 (30%). Число пациентов с дактилитом значимо уменьшилось: с 22 (53,7%) до 5 (13,2%) и с 13 (36,1%) до 6 (20%) соответственно в 1-й и 2-й группах. Медиана HAQ снизилась с 1 [0,625; 1,5] до 0,5 [0; 0,875] и с 0,875 [0,5; 1,38] до 0,5 [0; 0,875]; медиана BASDAI — с 6 [4,2; 7] до 1,4 [0,6; 3,2] и с 4,4 [1,9; 5,8] до 3 [0,8; 4,5] соответственно. В 1-й группе число пациентов с BSA $>3\%$ сократилось с 16 (39%) до 8 (26,7%; $p < 0,0225$), а во 2-й группе из-за недостаточного объема данных (5 пациентов) динамику BSA оценить не удалось.

Заключение. Показана сопоставимая эффективность ТОФА и АДА в реальной клинической практике в отношении всех клинических проявлений ПсА: через 6 мес терапии у большинства пациентов с ПсА отмечено достижение МАБ, низкой активности болезни и ремиссии по DAPSA и BASDAI.

Ключевые слова: псориатический артрит; тофацитиниб; адалимумаб; генно-инженерные биологические препараты; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; ремиссия; минимальная активность болезни.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ и др. Сравнительная эффективность тофацитиниба и адалимумаба у пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Современная ревматология. 2021;15(3):35–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-35-42

Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis

Loginova E. Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Gubar E.E.¹, Korsakova Yu.L.¹, Glukhova S.I.¹, Vasilenko E.A.², Vasilenko A.A.³, Kuznetsova N.A.⁴, Patrikeyeva I.M.⁵, Nasonov E.L.^{1,6}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; ³Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod; ⁴City Clinical Hospital №40, Ekaterinbur; ⁵Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²41, Kirochnaya st., St. Petersburg 191015, Russia;

³14, Pavla Levitta st., Veliky Novgorod 173008, Russia; ⁴189, Volgogradskaya st., Ekaterinburg 620102, Russia;

⁵55, Kotovskogo st., Tyumen 625023, Russia; ⁶8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Objective: to compare the clinical efficacy in real clinical practice of the targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug (sDMARD) tofacitinib (TOFA) and the biologic DMARD (bDMARD), an inhibitor of tumor necrosis factor alpha (TNF α), adalimumab (ADA) in patients with psoriatic arthritis (PsA), included in the Russian nationwide register of patients with PsA.

Patients and methods. The study included 77 patients with PsA (43 men and 34 women) who met the CASPAR criteria and were observed in the Russian nationwide register. Patients were divided into two groups depending on the treatment. Group 1, in which oral TOFA was prescribed, 5 mg 2 times a day, included 41 patients: 24 (58.5%) men and 17 (41.5%) women, the median age was 41 [34; 50] years, the median duration of PsA was 72 [35; 120] months. Group 2, in which subcutaneous ADA was used, 40 mg every 2 weeks, included 36 patients: 19 (52.8%) men and 17 (47.2%) women, the median age was 44 [34; 51] years, the median duration of PsA was 59 [22; 102] months. Combination therapy, including methotrexate (MT), received 80.5% of patients in the TOFA group and 52.8% of patients in the ADA group.

At the beginning of the study and every 6 months further, the activity and efficacy of PsA therapy were assessed in all patients according to DAPSA and criteria for minimal disease activity – MDA (number of painful joints \leq 1, number of swollen joints \leq 1, PASI \leq 1 or BSA \leq 3, pain score \leq 15, patient's general assessment of disease activity \leq 20 mm on a visual analogue scale, HAQ \leq 0.5, enthesitis \leq 1), dynamics of BASDAI and BSA were also assessed. The number of patients who achieved remission (DAPSA \leq 4) or MDA (5 criteria out of 7) during therapy with TOFA and ADA was determined.

Results and discussion. Before the start of the therapy in the 1st group, the median DAPSA was 44.2 [37.8; 55.3]; moderate PsA activity was in 5 (12.2%) patients, high in 36 (87.8%) patients. In group 2, the median DAPSA was 35.8 [21.1; 52]; low activity was detected in 3 (8.6%), moderate – in 11 (31.4%), high – in 21 (60%) patients (data from 35 patients was available). 6 months after the start of treatment in patients of the 1st and the 2nd group, there was a significant decrease in all indicators of PsA activity compared to the baseline. The median DAPSA was 11 [4.3; 17.3] and 9.1 [6; 19.6]; remissions according to DAPSA reached 11 (26.8%) and 6 (20.8%) patients, respectively, low activity – 15 (36.6%) and 13 (44.8%), MDA – 16 (40%) and 9 (30%). The number of patients with dactylitis in the 1st and in the 2nd group significantly decreased: from 22 (53.7%) to 5 (13.2%) and from 13 (36.1%) to 6 (20%), respectively. Median HAQ decreased from 1 [0.625; 1.5] to 0.5 [0; 0.875] and from 0.875 [0.5; 1.38] to 0.5 [0; 0.875]; median BASDAI – from 6 [4.2; 7] to 1.4 [0.6; 3.2] and from 4.4 [1.9; 5.8] to 3 [0.8; 4.5], respectively. In group 1, the number of patients with BSA > 3% decreased from 16 (39%) to 8 (26.7%; $p < 0.225$), and in group 2, due to insufficient data (5 patients), we failed to evaluate BSA dynamics.

Conclusion. In real clinical practice TOFA and ADA both had comparable efficacy on all clinical manifestations of PsA: after 6 months of therapy, most patients with PsA achieved MDA, low disease activity and remission according to DAPSA and BASDAI.

Key words: psoriatic arthritis; tofacitinib; adalimumab; biologic disease-modifying antirheumatic drug; targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug; remission; minimal disease activity.

Contact: Elena Yurievna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, et al. Comparative efficacy of tofacitinib and adalimumab in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. Data from the Russian nationwide register of patients with psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):5–42. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-35-42

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуно-воспалительное заболевание, характеризующееся наличием периферического артрита, энтезита, дактилита, спондилита и псориаза [1]. Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) 2019 г., терапия ПсА включает в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), такие как метотрексат (МТ), сульфасалазин (СУЛЬФ) и лефлуномид (ЛЕФ); таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), в том числе ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт, ингибитор Янус-киназ (ЯК) тофацитиниб (ТОФА); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), такие как ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) и ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23 и ИЛ17 [2]. Назначение тех или иных групп препаратов зависит от доминирующего клинического фенотипа ПсА (поли-, олигоартрит, энтезит, спондилит, псориаз) и его активности, наличия факторов неблагоприятного прогноза (полиартрит, повышение показателей СОЭ/СРБ, структурные повреждения суставов, дактилит, псориаз ногтей) и клинически значимых коморбидных заболеваний (например, увеит, воспалительные заболевания кишечника, кардиоваскулярные заболевания) [2, 3].

Многие годы иФНО α используются в терапии ПсА как эффективные и безопасные препараты. К. Murray и соавт. [4] отметили высокий уровень достижения ремиссии (91,2%) у больных ПсА через 12 лет лечения адалимумабом (АДА) и этанерцептом, которые применялись у большинства у пациентов (61%). Хотя иФНО α остаются «золотым стандартом» лечения ПсА, ряд вопросов пока не решен, в частности проблема «выживаемости» терапии ГИБП. В исследовании А. Haddad и соавт. [5] показано, что одним из наиболее часто назначаемых иФНО α (29% из 2958 случаев применения ГИБП) является АДА, однако через 20 мес терапию ГИБП продолжают 40% пациентов, а через 5 лет – лишь 20%. Отмечено также снижение эффективности 2-й и последующих линий терапии иФНО α , что связано с разными причинами, в том числе с иммуногенностью [6]. Поэтому поиск новых лекарственных средств (ЛС), которые были бы сопоставимы по эффективности с ГИБП и не вызывали ответную продукцию нейтрализующих антител, является актуальным для клинической практики.

В последнее время возможности терапии ПсА значительно расширились, в том числе благодаря появлению нового класса пероральных ЛС – ингибиторов ЯК. ТОФА – первый зарегистрированный в Российской Федерации представитель этого класса, который блокирует преимущественно сигнальные пути ЯК3 и ЯК1 с функциональной селективностью к ЯК2 [7]. Ингибирование ЯК приводит к подавлению продукции важных цитокинов, участвующих в патогенезе ПсА, включая ФНО α , ИЛ17, ИЛ6, ИЛ23 [8, 9], что определяет его клиническую эффективность. Способность ТОФА снижать активность артрита, дактилита, энтезита и сдерживать прогрессирование структурных изменений в суставах продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial) Broaden и OPAL Beyond [10–12] и ряде наблюдательных исследований [13]. В этих исследованиях АДА был препаратом активного сравнения, что позволило доказать сопоставимую эффективность АДА и ТОФА

в отношении всех клинических доменов ПсА. РПКИ прямого сравнения ГИБП и ТОФА пока не проводились.

В связи с этим представляет интерес сравнительный анализ эффективности ТОФА и иФНО α , в частности АДА, в реальной клинической практике, по данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Цель исследования – сравнение клинической эффективности тсБПВП ТОФА и ГИБП АДА через 6 мес терапии у больных активным ПсА в реальной клинической практике по данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА.

Пациенты и методы. В исследование включено 77 больных ПсА (43 мужчины, 34 женщины), соответствовавших критериям CASPAR (2006), наблюдавшихся в Общероссийском регистре пациентов с ПсА. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. В 1-ю группу, получавшую ТОФА по 5 мг 2 раза в день, вошел 41 пациент: 24 (58,5%) мужчины и 17 (41,5%) женщин, медиана возраста – 41 [34; 50] год, длительности ПсА – 72 [35; 120] мес. Во 2-ю группу, в которой назначали АДА по 40 мг/2 нед подкожно, включено 36 больных: 19 (52,8%) мужчин и 17 (47,2%) женщин, медиана возраста – 44 [34; 51] года, длительности ПсА – 59 [22; 102] мес. Больные наблюдались в течение 24 нед и получали в основном комбинированную терапию. В группе ТОФА МТ в различных дозах (7,5–20 мг/нед) принимали 33 (80,5%) пациента, СУЛЬФ (2,0 г/сут) – 4 (9,8%), ЛЕФ (20 мг/сут) – 2 (4,9%). В группе АДА терапию МТ использовали 19 (52,8%) пациентов, СУЛЬФ – 3 (8,3%), ЛЕФ – 1 (2,8%) и не получали БПВП 13 (36,1%) больных.

До лечения, а также через 24 нед после начала терапии ТОФА или АДА проводилось стандартное ревматологическое обследование. Оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженность боли в суставах и активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Определяли число пальцев с дактилитом, а также число воспаленных энтезисов с помощью Лидского индекса энтезита (Leeds Enthesitis Index, LEI). Оценивали функциональный индекс состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire, HAQ) и дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Проводили лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови с определением уровня глюкозы, билирубина, аминотрансфераз, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, общего холестерина и его фракций, СРБ (в мг/л), гемоглобина, клеточного состава крови и СОЭ (в мм/ч, по Вестергрену).

Активность периферического артрита оценивали по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), активность спондилита – по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Значение DAPSA >28 соответствовало высокой, 15–28 – умеренной, 5–14 – низкой активности, 0–4 – ремиссии. BASDAI \geq 4 указывал на высокую активность спондилита.

С помощью BSA (Body Surface Area, от 0 до 100%) определяли площадь псориатического поражения кожи. При BSA >3% рассчитывали индекс распространенности и тяжести псориаза – PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Отмечали наличие или отсутствие псориаза ногтей.

Для оценки эффективности терапии использовали критерии минимальной активности болезни – МАБ (ЧБС \leq 1,

ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , боль ≤ 15 мм, ОЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1). МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев. Определяли количество пациентов, достигших ремиссии/низкой активности терапии анализировали индивидуальную динамику всех параметров активности ПсА, распространенности псориаза и качества жизни.

Основными критериями включения больных в исследование были умеренная или высокая воспалительная актив-

ность ПсА по индексу DAPSA и недостаточный ответ или плохая переносимость предшествующего лечения сБПВП, и/или тсБПВП, и/или ГИБП.

Пациенты двух групп практически не различались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, длительности ПсА и псориаза, индексу массы тела (ИМТ), степени функциональных нарушений, наличию энтезита и дактилита. Однако в 1-й группе показатели активности периферического артрита, спондилита и псориаза были значимо выше, чем во 2-й группе. Так, на момент включения в ис-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in group 1 and group 2

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=36)	p
Возраст, годы	41 [34; 50]	44 [34; 51]	0,674
Мужской пол, n (%)	24 (58,5)	19 (52,8)	0,611
ИМТ, кг/м ²	27,4 [23,9; 32,6]	27,2 [24,2; 29,9]	0,99
Длительность псориаза, мес	192 [98; 312]	192 [58; 250]	0,317
Длительность ПсА, мес	72 [35; 120]	59 [22; 102]	0,313
ЧПС из 66	11 [8; 16]	7 [3; 13]	0,021
ЧБС из 68	19 [12; 24]	11 [5; 20]	0,0129
Боль по ВАШ, мм	65 [50; 75]	70 [40; 74]	0,59
ОЗП	70 [50; 80]	60 [50; 70]	0,302
ОЗВ	60 [50; 70]	65 [50; 75]	0,492
DAPSA	44,2 [37,8; 55,3]	35,8 [21,1; 52]	0,03
DAPSA, n (%):			
ремиссия	0	0	0,0324
низкая активность	0	3 (8,6)	
умеренная активность	5 (12,2)	11 (31,4)	
высокая активность	36 (87,8)	21 (60); n=35	
BASDAI	6 [4,2; 7]	4,4 [1,9; 5,8]	0,005
HAQ	1 [0,625; 1,5]	0,88 [0,5; 1,38]	0,301
Наличие энтезита, n (%)	27 (65,9)	12 (44,4); n=27	0,0794
LEI + ПФ	1 [0; 2]	1,5 [0,5; 2]	0,79
Наличие дактилита, n (%)	22 (53,7)	13 (36,1)	0,123
СРБ, мг/л	23,4 [5,6; 45]	18,6 [8; 23,2]	0,826
СОЭ, мм/ч	28 [12; 52]	29,5 [20; 41,5]	0,547
BSA >3, n (%)	16 (39)	5 (35,7)	0,786
PASI	14,5 [7; 23,8]	0,7 [0; 13,8]	0,002
DLQI	5 [2; 12]	9 [4; 14]	0,278
Сопутствующая терапия:			
не проводилась	—	13 (36,1)	
МТ	33 (80,5)	19 (52,8)	
ЛЕФ	2 (4,9)	1 (2,8)	
СУЛЬФ	4 (9,8)	3 (8,3)	
ГК	—	4 (11,1)	

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное (здесь и в табл. 2). ПФ — подошвенная фасция; ГК — глюкокортикоиды.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей активности ПсА у пациентов 1-й и 2-й групп через 24 нед лечения
Table 2. Dynamics of clinical and laboratory parameters of PsA activity in patients of group 1 and group 2 after 24 weeks of treatment

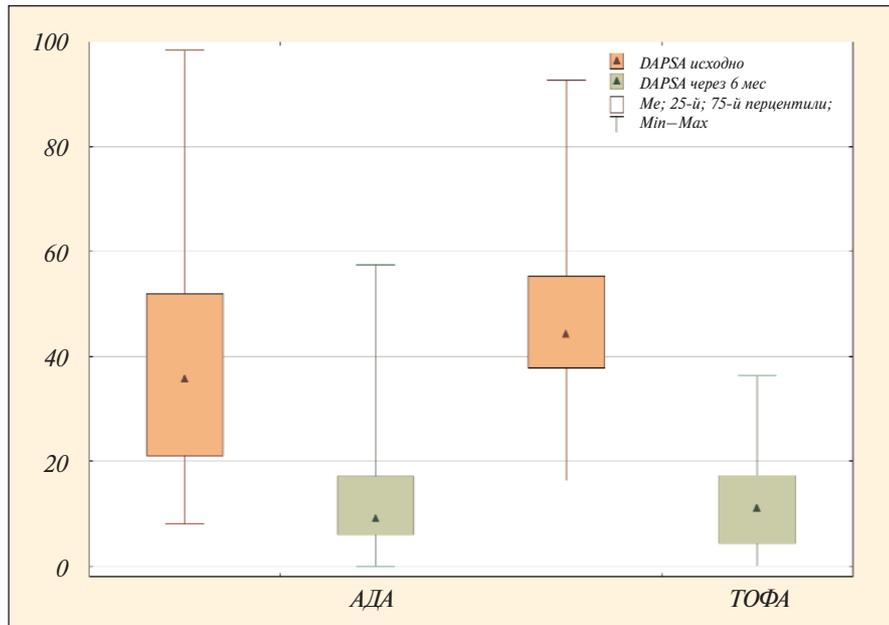
Показатель	1-я группа (n=41)		p	2-я группа (n=36)		p
	исходно	через 24 нед		исходно	через 24 нед	
Боль по ВАШ, мм	65 (50–75)	17 (5–30)	0,001	70 (40–74)	28,5 (10–48)	0,001
ЧПС из 66	11 [8; 16]	1 [0; 3]	0,001	7 [3; 13]	1 [0; 3]	0,001
ЧБС из 68	19 [12; 24]	3 [0; 7]	0,001	11 [5; 20]	3 [1; 7]	0,001
ОЗП	70 [50; 80]	20 [10; 30]	0,001	60 [50; 70]	30 [10; 48]	0,001
ОЗВ	60 [50; 70]	20 [10; 30]	0,001	65 [50; 75]	20 [10; 40]	0,001
DAPSA	44,2 [37,8; 55,3]	11,1 [4,3; 17,3]	0,001	35,8 [21,1; 52]	9,1 [6; 19,6]	0,001
DAPSA, n (%);			0,001			0,001
ремиссия	0	11 (26,8)		0	6 (20,8)	
низкая активность	0	15 (36,6)		3 (8,6)	13 (44,8)	
умеренная активность	5 (12,2)	13 (31,7)		11 (31,4)	5 (17,2)	
высокая активность	36 (87,8)	2 (4,9)		21 (60); n=35	5 (17,2); n=29	
BASDAI	6 [4,2; 7]	1,4 [0,6; 3,2]	0,001	4,4 [1,9; 5,8]	3 [0,8; 4,5]	0,002
BASDAI ≥4	37 (90,2)	6 (14,6)	0,001	16 (53,3); n=30	6 (26,1); n=23	0,046
Наличие энтезита, n (%)	27 (65,9)	12 (30,8)	0,002	12 (44,4); n=27	4 (18,2); n=22	0,052
LEI и ПФ	1 [0; 3]	0 [0; 1,5]	0,001	1,5 [0,5; 2]	0 [0; 1]	0,059
Наличие дактилита, n n (%)	22 (53,7)	5 (13,2)	0,001	13 (36,1)	6 (20); n=30	0,15
BSA >3, n (%)	16 (39)	8 (26,7); n=30	0,225	5 (35,7); n=14	5 (33,3); n=15	0,892
PASI	14,5 [7; 23,8]	5,6 [0; 10,4]	0,006	0,7 [0; 13,8]	0 [0; 0]	0,144
DLQI	5 [2; 12]	2 [0; 4]	0,001	9 [4; 14]	2 [0; 13]	0,221
HAQ	1 [0,625; 1,5]	0,5 [0; 0,875]	0,001	0,875 [0,5; 1,38]	0,5 [0; 0,875]	0,001
СРБ, мг/л	21,3 [5,3; 31,3]	1,9 [0,8; 6,2]	0,001	14,6 [6; 34,2]	1,18 [0,2; 8,3]	0,001
СОЭ, мм/ч	28 [12; 52]	10 [6; 16]	0,001	29,5 [20; 41,5]	16 [8; 20]	0,001

следование медиана индекса DAPSA в 1-й группе составляла 44,2 [37,8; 55,3], при этом у 36 (87,8%) пациентов активность заболевания по DAPSA была высокой (DAPSA >28), а у 5 (12,2%) – умеренной (15 ≤ DAPSA ≤ 28). Во 2-й группе медиана индекса DAPSA исходно составила 35,8 [21,1; 52]: высокая активность отмечена у 21 (60%), умеренная – у 11 (31,4%), низкая (5 ≤ DAPSA ≤ 14) – у 3 (8,6%) пациентов (доступны данные 35 больных). В 1-й группе выявлена высокая активность спондилита по индексу BASDAI (медиана 6 [4,2; 7]). Во 2-й группе активность спондилита была несколько ниже – медиана BASDAI составила 4,4 [1,9; 5,8] (доступны данные 30 больных). Обе группы характеризовались наличием умеренных ограничений при выполнении повседневных действий, о чем свидетельствует значение функционального индекса HAQ, медиана которого составляла 1 [0,625; 1,5] в 1-й группе и 0,88 [0,5; 1,38] – во 2-й группе. Более чем у трети пациентов в группах ТОФА и АДА (39 и 35,7%) наблюдался распространенный псориаз (BSA >3%), при этом площадь поражения и его тяжесть были большими в 1-й группе: медиана PASI – 14,5 [7; 23,8] и 0,7 [0; 13,8] (p=0,002). Общая характеристика больных ПсА, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD), медиану и интерквартильный размах (Me [25-й; 75-й перцентили]), 95% доверительный интервал (ДИ), Min-Max. Сравнение полученных количественных данных по подгруппам проводили с помощью t-критерия Стьюдента, двустороннего Z-критерия для сравнения долей, критерия Пирсона χ^2 и непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Через 24 нед после начала лечения в обеих группах отмечена положительная динамика почти всех проявлений ПсА, включая артрит, спондилит, дактилит, энтезит и псориаз, значимо снизились основные показатели активности заболевания по сравнению с исходными (табл. 2).

К 24-й неделе терапии в 1-й группе количество пациентов с дактилитом значимо уменьшилось: с 22 (53,7%) до 5 (13,2%; p=0,001), в отличие от 2-й группы, в которой этот показатель снизился с 13 (36,1%) до 6 (20%) и различия были незначимыми (p=0,15). Количество пациентов с энтезитом снизилось в обеих группах, но не достигло статисти-



Сравнительная оценка эффективности ТОФА и АДА по индексу активности DAPSA через 6 мес терапии

Comparative assessment of the effectiveness of TOFA and ADA according to the DAPSA activity index after 6 months of therapy

ческой значимости ($p=0,052$): среди принимавших ТОФА – с 27 (65,9%) до 12 (30,8%), среди получавших АДА – с 12 (44,4%) до 4 (18,2%) (во 2-й группе были доступны данные 27 пациентов исходно и 22 в динамике).

Медиана BASDAI уменьшилась с 6 [4,2; 7] до 1,4 [0,6; 3,2] в 1-й группе и с 4,4 [1,9; 5,8] до 3 [0,8; 4,5] во 2-й. При этом процент пациентов с высокой активностью по BASDAI ≥ 4 к 24-й неделе терапии был несколько выше в группе АДА: 26,1 против 14,6%. Отмечалось также значимое снижение уровня СРБ и СОЭ. Медиана HAQ уменьшилась с 1 [0,625; 1,5] до 0,5 [0; 0,875] в группе ТОФА и с 0,875 [0,5; 1,38] до 0,5 [0; 0,875] в группе АДА. В 1-й группе число пациентов с BSA $>3\%$ снизилось с 16 (39%) до 8 (26,7%) ($p=0,225$); во 2-й группе из-за малого объема данных оценить динамику BSA не удалось, различия статистически незначимы ($p=0,892$).

К 24-й неделе терапии медиана DAPSA значимо уменьшилась как в 1-й группе: с 44,2 [37,8; 55,3] до 11 [4,3; 17,3], так и во 2-й: с 35,8 [21,1; 52] до 9,1 [6; 19,6] (см. рисунок). Разница в относительном эффекте (снижение активности через 6 мес по сравнению с исходным уровнем) между 1-й и 2-й группой составила 11,6 (95% ДИ 3,9–19,4).

Ремиссии по DAPSA в 1-й и 2-й группах достигли соответственно 11 (26,8%) и 6 (20,8%) пациентов, низкой актив-

ности – 15 (36,6%) и 13 (44,8%), МАБ – 16 (40%) и 9 (30%), различия статистически незначимы (табл. 3).

Обсуждение. В последние годы возможности терапии ПсА стремительно расширяются благодаря внедрению в практику новых классов ЛС, в частности ингибиторов JAK. Первым среди них был ТОФА, который сначала использовался для лечения ревматоидного артрита (РА) [14, 15] и сравнительно недавно начал применяться для лечения ПсА. Считают, что с точки зрения иммунопатогенеза ПсА и псориаза наиболее обоснованным является опосредованное через Jak1/Jak3-сигнальные пути ингибирование биологических эффектов ИЛ23, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ36, ИЛ18 и ФНО α , что объясняет клиническую эффективность ТОФА в отношении артрита, дактилита, энтезита и спондилита, продемонстрированную как в РПКИ, так и в небольших наблюдательных исследованиях [16, 17].

Результаты РПКИ фазы III свидетельствуют об эффективности ТОФА в отношении всех основных клинических проявлений ПсА у пациентов, резистентных к сБПВП (OPAL Broaden) [10] и иФНО α (OPAL Beyond) [11], при этом отмечено значимое улучшение качества жизни [12]. Как и иФНО α АДА, ТОФА обладает способностью замедлять прогрессирование структурных изменений в суставах при ПсА [11, 18].

Прямые сравнения различных ЛС при ПсА проводятся редко. В настоящее время доступны результаты двух РПКИ – SPIRIT H2H и EXEED, – в которых проводилось прямое сопоставление двух ГИБП с различными механизмами действия – иФНО α и иИЛ17 [19, 20]. Имеются данные о сравнительной эффективности иФНО α этанерцепта и сБПВП MT (SEAM), а также иФНО α голимумаба и MT при ранних формах ПсА [21].

Сравнению иФНО α и ТОФА пока посвящен только сетевой метаанализ, в котором показано, что в отношении профиля «риск–польза» ГИБП различных классов характеризуются большими величиной эффекта и безопасностью по критериям ACR20 и PASI75 в индукционный период терапии ПсА (первые 12–16 нед) по сравнению с тсБПВП ТОФА и апремиластом [22]. Между тем организация подобных исследований была бы крайне важна с практической точки зрения.

Таблица 3. Динамика показателей активности ПсА по индексу DAPSA и МАБ к 24-й неделе терапии в 1-й и 2-й группах
Table 3. Dynamics of PsA activity indicators according to the DAPSA and MDA index by the 24th week of therapy in groups 1 and group 2

Показатель	1-я группа		2-я группа		ОШ (ДИ 95%)	p
	абс. (%)	n	абс. (%)	n		
DAPSA:						
ремиссия	11(26,8)	41	6 (20,8)	29	1,406 (0,453–4,366)	0,556
низкая активность	15 (36,6)	41	13 (44,8)	29	0,710 (0,269–1,872)	0,489
МАБ достигнута	16 (40)	40	9 (30)	30	1,556 (0,569–4,249)	0,389

Примечание. ОШ – отношение шансов.

В РПКИ OPAL Broaden [10] представлены данные о сопоставимой эффективности ТОФА и наиболее часто применяемого иФНО α АДА, касающейся всех проявлений ПсА, включая эрозивные изменения суставов. Исследование показало, что на фоне терапии ТОФА в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки улучшение по ACR20 отмечалось уже через 3 мес в 50 и 61% случаев соответственно по сравнению с плацебо (33%), а при использовании АДА 40 мг 1 раз в 2 нед – в 52% случаев. Через 12 мес частота ACR50/ACR70 в группах ТОФА 5 и 10 мг/сут и АДА была сопоставима (ACR50 – 45/48/41%, ACR70 – 23/31/39% соответственно). По влиянию на основные клинические проявления ПсА (псориаз, артрит, дактилит, энтезит и спондилит) через 12 мес терапии эффективность ТОФА была сходна с таковой иФНО α АДА [10]. Одновременно с уменьшением числа пораженных суставов, энтезитов и дактилитов значимо снизилась утомляемость пациентов по шкале FACIT, улучшились ментальный и физический компоненты опросника SF-36 и функциональный индекс HAQ. МАБ через 3 мес достигнута у 21 и 23% пациентов в группе ТОФА 5 и 10 мг и у 25% в группе АДА, а через 12 мес – соответственно у 34 и 40% и 41% больных.

Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании, основанном на данных Общероссийского регистра пациентов с ПсА, целью которого было оценить достижение ремиссии или МАБ на фоне терапии. Сравнительный анализ клинической эффективности тсБПВП ТОФА и ГИБП АДА показал, что через 6 мес терапии оба препарата значимо снижали активность ПсА: ремиссия по DAPSA в группах ТОФА и АДА достигнута в 26,8 и 20,8% случаев, низкая активность – в 36,6 и 44,8%, МАБ – в 40 и 30% соответственно. В группе ТОФА выявлена значимая динамика индекса тяжести псориаза (PASI), что совпадает с данными клинических исследований. В то же время различия в динамике BSA в обеих группах были незначимы, что обусловлено, с одной стороны, недостаточным объемом данных в группе АДА, а с другой – необходимостью применения при тяжелых формах псориаза более высокой дозы ТОФА (20 мг/сут). Отмечена также сопоставимая эффективность ТОФА и АДА в отношении снижения активности спондилита по BASDAI. Этот факт представляется крайне важным в связи с возможностью применения ингибиторов JAK для лечения аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита (АС).

Недавно опубликованы результаты РПКИ III фазы, свидетельствующие об эффективности ТОФА 10 мг/сут у больных АС [23]. Хотя подобных работ при аксиальном ПсА не проводилось, имеются единичные наблюдательные исследования, в которых оценивалась эффективность ТОФА у

пациентов с активным по данным магнитно-резонансной томографии сакроилиитом при ПсА [24]. Все это значительно расширяет профиль пациентов, которым может быть назначен данный вид терапии.

Таким образом, ТОФА и АДА оказали сопоставимое влияние на все клинические проявления ПсА: периферический артрит, спондилит, энтезит и дактилит, улучшили функциональный статус и качество жизни больных.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о сравнительной безопасности терапии АДА и ТОФА с точки зрения как серьезных инфекций и малигнизации, так и повышенного риска тромбоэмболических осложнений, характерных для всего класса ингибиторов JAK. Сейчас активно обсуждаются предварительные результаты клинического исследования ORAL Surveillance, касающиеся безопасности 5-летнего применения ТОФА 5 и 10 мг дважды в день и ингибиторов ФНО α (этанерцепт и АДА) в отношении возникновения сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с РА. Сравнительный анализ исходов лечения ТОФА с применением обеих доз и ингибиторами ФНО α показал, что в группе ТОФА в дозе 10 мг 2 раза в день риск ССС был выше, чем в других группах. При этом больные РА были старше 50 лет и изначально имели по крайней мере один фактор сердечно-сосудистого риска (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе и др.) [25]. Есть мнение, что риск тромбообразования повышается при использовании дозы ТОФА 20 мг/сут, которая зарегистрирована для лечения тяжелого псориаза [26]. В нашем исследовании 5 пациентов получали данную дозу в течение 3 мес из-за распространенного псориаза, но указанных нежелательных реакций у них не отмечено. Очевидно, требуется более длительное наблюдение. Также этот факт следует учитывать при проведении персонализированной терапии.

Заключение. В реальной клинической практике показана сопоставимая эффективность ТОФА и АДА в отношении всех клинических проявлений ПсА: через 6 мес терапии зафиксировано достижение МАБ, низкой активности болезни и ремиссии по DAPSA у большинства больных активным ПсА с недостаточным ответом на предшествующую терапию сБПВП и/или ГИБП. Помимо сходного с ГИБП профиля эффективности и безопасности, преимуществами ТОФА являются отсутствие иммуногенности, таблетированная форма и простые условия хранения. Полученные нами результаты подтверждают возможность применения ТОФА наравне с ГИБП в терапии больных активным ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7. doi: 10.1136/ard.2004.032482.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- Murray K, Turk M, Alammari Y, et al. Long-term remission and biologic persistence rates: 12-year real-world data. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 13;23(1):25. doi: 10.1186/s13075-020-02380-z.
- Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Jan 29;23(1):44. doi: 10.1186/s13075-021-02417-x.
- Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):29-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.001. Epub 2017 Feb 8.
- Choy E. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(3):487-94. doi: 10.1093/rheumatology/kez664.
- Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects

- in Inflammatory and Autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019 Feb;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w.
9. Colbert RA, Ward MM. JAK inhibitors taking on psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1582-4. doi: 10.1056/NEJMe1709907.
10. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
11. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
12. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5. Epub 2018 Nov 9.
13. Castro S, Masmijtja J, Carlos M. Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Feb;38(2):868-84. doi: 10.1007/s12325-020-01585-7. Epub 2020 Dec 17.
14. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(2):209-21. (In Russ.)].
15. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
16. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Sep;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018.1512404.
17. Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е. и др. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориазом и псориатическим артритом в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):268-75. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar' EE, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(3):268-75. (In Russ.)].
18. Helliwell P, Coates LC, FitzGerald O, et al. Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 29;20(1):242. doi: 10.1186/s13075-018-1739-0.
19. Smolens JS, Mease P, Tahir H, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naive to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1310-19. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217372. Epub 2020 Jul 13.
20. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020 May 9;395(10235):1496-505. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X.
21. Mease P, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1112-24. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May 28.
22. Lu C, Wallace BI, Waljee AK, et al. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.001. Epub 2019 Jun 10.
23. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr 27;annrheumdis-2020-219601. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Online ahead of print.
24. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, et al. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis and disease activity reduction in psoriatic arthritis patients. Data from clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1162.
25. www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-shares-co-primary-endpoint-results-post-marketing
26. Инструкция по медицинскому применению препарата тофацитиниб (Яквинус) № ЛП-002026-200820. [Instructions for the medical use of the tofacitinib (Yaquinus) № LP-002026-200820].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
12.04.2021/13.05.2021/17.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № 398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» (AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009), утвержденной Ученым советом ФГНБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 3–6 июня 2020 г., Франкфурт.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № AAAA-A19-119021190147-6, 0514-2019-0009 «Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

The preliminary results of the study were published as a poster presentation at the EULAR Congress, June 3-6, 2020, Frankfurt.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Логинова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Корсакова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
Губарь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>
Василенко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2153-5429>
Василенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5486-2576>
Кузнецова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-4972-7716>
Патрикеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>