

Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после инициации и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориатическим артритом (данные Общероссийского регистра псориатического артрита)

Логинова Е.Ю.¹, Коротаева Т.В.¹, Глухова С.И.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты:

Елена Юрьевна
Логинова;
eyloginova@mail.ru

Contact:

Elena Loginova;
eyloginova@mail.ru

Поступила 25.05.19

Длительность ремиссии и минимальной активности болезни (МАБ) при лечении генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и после их отмены у больных ранним псориатическим артритом (ПсА) изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить сроки наступления и длительность ремиссии и МАБ после назначения и отмены ГИБП у больных ранним ПсА, наблюдавшихся по принципам стратегии «Лечение до достижения цели» (treat to target, T2T).

Материал и методы. В исследование включено 34 больных ранним ПсА (18 мужчин, 16 женщин), соответствующих критериям CASPAR, принимавших участие во Всероссийском регистре, наблюдавшихся по принципам стратегии T2T. Средний возраст больных составил 38 ± 11 лет, длительность ПсА – $12,0 \pm 10,0$ мес, псориаза – $89,8 \pm 91,1$ мес. В начале наблюдения медиана DAS составляла 4,05 [3,72; 5,10], DAPSA – 33,55 [28,34; 41,77]. Всем больным назначался ГИБП (адалимумаб – 21 пациенту, устекинумаб – 8, цертолизумаба пэггол – 3, этанерцепт – 2) в комбинации с метотрексатом. Медиана длительности терапии составила 9 [6,5; 15] мес. Оценивали активность и эффективность терапии ПсА по DAS, DAPSA и критериям МАБ (число болезненных суставов ≤ 1 , число припухших суставов ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , оценка боли пациентом ≤ 15 мм, оценка активности заболевания пациентом ≤ 20 мм по визуальной аналоговой шкале, HAQ $\leq 0,5$, энтезиты ≤ 1) в начале исследования и каждые 3 мес. Определяли количество больных, достигших ремиссии (DAS $< 1,6$, DAPSA ≤ 4) или МАБ (5 критериев из 7) на фоне терапии ГИБП хотя бы 1 раз за 24 мес наблюдения.

Обострением считали отсутствие ремиссии или МАБ к моменту осмотра. Определяли длительность ремиссии и МАБ после отмены ГИБП на основании индексов активности в момент осмотра врачом 1 раз в 3 мес.

Результаты и обсуждение. В течение 24 мес наблюдения ремиссия по DAS/DAPSA была достигнута хотя бы 1 раз у 28 (82%) / 27 (79%) больных соответственно, МАБ – у 28 (82%). Первая ремиссия по DAS/DAPSA наступала в среднем через $4,8 \pm 2,2$ / $5,8 \pm 3,2$ мес, МАБ – $4,0 \pm 1,9$ мес. Средняя длительность ремиссии по DAS/DAPSA составила $9,1 \pm 5,0$ / $8,3 \pm 5,0$ мес соответственно, МАБ – $11,0 \pm 5,5$ мес. Ответили на терапию, но не достигли ремиссии по DAPSA 7 (21%), по DAS и МАБ – по 6 (18%) пациентов. Продолжали получать ГИБП до конца наблюдения 8 пациентов, сохраняя ремиссию. Прекратили терапию по разным причинам 19 пациентов. Обострение после отмены ГИБП было зафиксировано врачом по DAS у 11 (55%) пациентов в среднем через $6,5 \pm 2,3$ мес и по DAPSA у 12 (60%) через $5,8 \pm 2,3$ мес. Со слов больных, обострение после отмены ГИБП развилось в среднем через $3,5 \pm 3,4$ мес. У 5 (15%) пациентов наблюдалось обострение по DAS/DAPSA на фоне терапии ГИБП в среднем через $11,5 \pm 4,7$ / $12,0 \pm 4,7$ мес.

Заключение. На фоне терапии ГИБП ремиссии и МАБ достигает большинство больных ранним ПсА в среднем через 5 мес после начала лечения в рамках стратегии T2T. Обострение после отмены ГИБП возникает более чем у половины больных. Длительность ремиссии после отмены ГИБП, зафиксированная врачом по индексам активности, составляет в среднем 6 мес, длительность субъективного улучшения со слов больных – 3 мес. У 15% наблюдалась потеря эффективности на фоне продолжения терапии ГИБП, в среднем через 12 мес.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия; минимальная активность болезни, обострение болезни.
Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Длительность ремиссии и минимальной активности болезни после инициации и отмены генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним псориатическим артритом (данные Общероссийского регистра псориатического артрита). Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):523-527.

THE DURATION OF REMISSION AND MINIMAL DISEASE ACTIVITY AFTER INITIATION AND DISCONTINUATION OF BIOLOGICAL AGENTS IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (DATA FROM THE ALL-RUSSIAN PSORIATIC ARTHRITIS REGISTRY)

Loginova E.Yu.¹, Korotaeva T.V.¹, Glukhova S.I.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Remission duration and minimal disease activity (MDA) during treatment with biological agents (BA) and after their discontinuation in patients with early psoriatic arthritis (PsA) have been insufficiently studied.

Objective: to study the timing of the onset and duration of remission and MDA after BA initiation and discontinuation in patients with early PsA, followed up according to the Treat-to-Target (T2T) principles.

Subjects and methods. The investigation enrolled 34 patients (18 men, 16 women) with early PsA who met the CASPAR criteria, had participated in the All-Russian Registry and followed up according to the T2T principles.

The patients' mean age was 38 ± 11 years; the duration of PsA and psoriasis was 12.0 ± 10.0 and 89.8 ± 91.1 months, respectively. At the beginning of the follow-up, the median DAS and DAPSA scores were 4.05 [3.72; 5.10] and 33.55

[28,34; 41,77], respectively. All the patients were prescribed BAs (adalimumab (n=21), ustekinumab (n=8), certolizumab pegol (n=3) or etanercept (n=2)) in combination with methotrexate. The median therapy duration was 9 [6,5; 15] months. The activity of the disease and efficiency of PsA therapy were evaluated using DAS, DAPSA and the criteria for MDA (tender joint count of ≤ 1 , swollen joint count of ≤ 1 , PASI score ≤ 1 or BSA ≤ 3 , pain intensity on visual analogue scale (VAS) ≤ 15 mm, patient's assessment of disease activity on VAS ≤ 20 mm; HAQ score ≤ 0.5 ; enthesitis index ≤ 1) at the beginning of the investigation and then every 3 months. The number of patients who had achieved remission (DAS < 1.6 ; DAPSA ≤ 4) or MDA (5 of 7 criteria) during BA therapy at least once during the 24-month follow-up was determined. The absence of remission or MDA at the time of examination was considered to be an exacerbation. The duration of remission and MDA was estimated after BA discontinuation according to the activity indices at the time of examination by a physician every 3 months.

Results and discussion. During the 24-month follow-up, DAS/DAPSA remissions were achieved at least once by 28 (82%)/27 (79%) patients, respectively; and MDA was seen in 28 (82%). The first DAS/DAPSA remission occurred after an average of $4.8 \pm 2.2/5.8 \pm 3.2$ months; MDA – after 4.0 ± 1.9 months. The average DAS/DAPSA remission duration was $9.1 \pm 5.0/8.3 \pm 5.0$ months, respectively, and MDA – 11.0 ± 5.5 months. Seven (21%) patients responded to therapy, but did not achieve neither DAPSA, nor DAS remission and 6 (18%) patients did not have MDA. 8 patients in remission continued to receive BAs until the end of the follow-up. Nineteen patients discontinued therapy for various reasons. After discontinuation of BAs, the physician recorded DAS exacerbation in 11 (55%) patients after an average of 6.5 ± 2.3 months and DAPSA exacerbation in 12 (60%) after 5.8 ± 2.3 months. According to the patient assessment, an exacerbation developed in an average of 3.5 ± 3.4 months after BA discontinuation. A DAS/DAPSA exacerbation was observed in 5 (15%) patients during BA therapy after an average of $11.5 \pm 4.7/12.0 \pm 4.7$ months.

Conclusion. During BA therapy, the majority of patients with early PsA achieved remission and MDA following an average of 5 months after the start of treatment using the T2T strategy. After BA discontinuation, an exacerbation occurs in more than half of patients. Following BA discontinuation, the remission duration recorded by the physician according to the activity indices averages 6 months; the duration of subjective improvement according to the patient assessment was 3 months. With continued BA treatment, 15% were observed to have lost its efficiency after an average of 12 months.

Keywords: early psoriatic arthritis; biological agents; remission; minimal disease activity; disease exacerbation.

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. The duration of remission and minimal disease activity after initiation and discontinuation of biological agents in patients with early psoriatic arthritis (data from the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):523-527 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-523-527

Псориатический артрит (ПсА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое обычно наблюдается у больных псориазом. В связи с прогрессирующим поражением опорно-двигательного аппарата и кожи ПсА оказывает негативное влияние на трудоспособность, качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. В XXI в. генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) заняли важное место в лечении различных ревматических заболеваний, в частности ПсА, позволяя существенно улучшить прогноз заболевания. Они рекомендованы для лечения больных активным ПсА при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [2]. В связи с внедрением в практику ревматолога стратегии «Лечение до достижения цели» – Treat-to-Target (T2T), предусматривающей динамичный контроль за активностью болезни и, при необходимости, усиление терапии каждые 3–6 мес [3], растет число пациентов, которым на ранней стадии болезни назначаются ГИБП. Применение ГИБП при раннем ПсА позволяет быстро достичь ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) [3, 4]. Однако остается неясным, как долго следует продолжать лечение ГИБП после достижения ремиссии или МАБ, особенно учитывая высокую стоимость терапии, а также риск неблагоприятных лекарственных реакций, включая длительную иммуносупрессию. Наступает ли обострение заболевания после отмены ГИБП у больных ранним ПсА, и если да, то как скоро? Позволяет ли комбинированная терапия с БПВП, в частности, метотрексатом (МТ), продлить ремиссию или МАБ? В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. по лечению ревматоидного артрита (РА) рассматривается возможность уменьшения дозы или отмены ГИБП при достижении стойкой ремиссии, сохраняющейся не менее 6 мес на фоне лечения БПВП [5]. Исследования при анкилозирующем спондилите (АС) показали схожие результаты. В работе J. Brandt и соавт. [6], которые наблюдали 30 пациентов с АС, получавших этанерцепт, через 6 мес после его отмены обострение отмечалось

в 75% случаев. По данным F. Cantini и соавт. [7], уменьшение дозы этанерцепта путем изменения частоты его введения с 1 раза в неделю до 1 раза в 2 нед у больных АС, достигших ремиссии, не привело к значимому изменению частоты обострений в течение длительного наблюдения, продолжавшегося более 20 мес. Вопросы длительности ремиссии и МАБ после отмены ГИБП у больных ранним ПсА изучены недостаточно, и стратегия изменения терапии четко не определена. Вопрос оптимизации соотношения эффективности и стоимости терапии ГИБП остается открытым [8].

Цель исследования – изучить длительность ремиссии и МАБ на фоне терапии ГИБП и после их отмены у больных ранним ПсА, наблюдавшихся в рамках стратегии T2T.

Материал и методы

В исследование включено 34 больных ранним ПсА (18 мужчин, 16 женщин), соответствующих критериям CASPAR, принимавших участие в Общероссийском регистре и наблюдавшихся по принципам стратегии T2T. Средний возраст больных составил 38 ± 11 лет, длительность ПсА – $12,0 \pm 10,0$ мес, длительность псориаза – $89,8 \pm 91,1$ мес. Медиана DAS составила 4,05 [3,72; 5,10], DAPSA – 33,55 [28,34; 41,77]. В связи с плохой переносимостью или неэффективностью БПВП (МТ в дозе 20–25 мг в неделю в течение 3–6 мес) и сохраняющейся воспалительной активностью этим больным были назначены ГИБП. Большинство пациентов получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α): адалимумаб (n=21), цертолизумаба пэгол (n=3), этанерцепт (n=2), восьми пациентам был назначен устекинумаб – ингибитор интерлейкинов 12/23 – в комбинации с МТ или в виде монотерапии. Пациенты получали ГИБП в период от 3 до 24 мес, медиана длительности терапии составила 9 [6,5; 15] мес. Прекращение терапии ГИБП происходило по разным причинам: индивидуальная переносимость, потеря эффективности или отсутствие доступности препарата и возможности продолжать лечение по экономическим причинам.

В начале исследования и каждые 3 мес проводили традиционное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI. Регистрировали оценку боли пациентом (ОБП) и активности заболевания по мнению пациента (ОАЗП) и врача (ОАЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 100 мм). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (по Westergren, мм/ч).

Активность ПсА определяли по индексам DAS и DAPSA. Для установления степени активности периферического артрита принимали следующие пороговые значения DAS: высокая активность – $DAS > 3,7$; умеренная – $2,4 \leq DAS \leq 3,7$; низкая – $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия – $DAS < 1,6$. Пороговые значения DAPSA: высокая активность – $DAPSA > 28$; умеренная – $15 \leq DAPSA \leq 28$, низкая – $5 \leq DAPSA \leq 14$; ремиссия – $DAPSA \leq 4$.

Оценивали критерии МАБ: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 или BSA ≤ 3 , ОБП ≤ 15 мм, ОАЗП ≤ 20 мм, HAQ $\leq 0,5$, число воспаленных энтезисов ≤ 1 . МАБ считали достигнутой при наличии у пациента 5 из 7 критериев.

Тяжесть и площадь псориаза определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100%).

Определяли количество больных, достигших ремиссии ($DAS < 1,6$; $DAPSA \leq 4$) или МАБ (5 критериев из 7) хотя бы один раз на фоне терапии ГИБП за 24 мес наблюдения. Обострением считали отсутствие ремиссии или МАБ к моменту осмотра.

Определяли длительность ремиссии и МАБ после отмены ГИБП на основании индексов активности в момент осмотра врачом 1 раз в 3 мес и длительность достигнутого ранее улучшения со слов больного в сроки, максимально приближенные к дате осмотра.

Статистическая обработка была выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD). При отличии распределения от нормального рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После инициации терапии ГИБП в течение 24 мес наблюдения ремиссия по DAS была достигнута хотя бы один раз у 28 из 34 пациентов (82%), по DAPSA – у 27 (79%), МАБ – у 28 (82%). Первая ремиссия наступала в среднем через $4,8 \pm 2,2$ мес по DAS, через $5,8 \pm 3,2$ мес по DAPSA, МАБ достигалась через $4,0 \pm 1,9$ мес. Средняя длительность ремиссии по DAS/DAPSA составила $9,1 \pm 5,0/8,3 \pm 5,0$ мес соответственно, МАБ – $11,0 \pm 5,5$ мес. Ответили на терапию, но не достигли ремиссии по DAPSA 7 (21%), по DAS – 6 (18%) больных. МАБ не достигли 6 (18%) пациентов.

Сохраняли ремиссию по DAPSA до конца наблюдения, продолжая получать ГИБП, 8 пациентов из 27 (29,6%) и по DAS – 28 (28,6%).

Среди пациентов, достигших ремиссии по DAPSA и DAS, прекратили терапию ГИБП по разным причинам 19 из 27 (70,4%) и 20 из 28 (71,4%) соответственно.

Обострение после отмены ГИБП было зафиксировано врачом по увеличению DAS у 11 из 20 (55%) пациентов

в среднем через $6,5 \pm 2,3$ мес и по DAPSA – у 12 из 19 (63,2%) через $5,8 \pm 2,3$ мес. Потеря МАБ отмечалась у 12 из 20 (60%) пациентов, прекративших лечение ГИБП, в среднем через $6,2 \pm 3,0$ мес. По данным опроса пациентов во время очередного визита, ближайшего по времени к дате отмены ГИБП, ухудшение самочувствия и первые болевые ощущения в суставах и позвоночнике больные почувствовали в среднем через $3,5 \pm 3,4$ мес. Таким образом, обострение после отмены ГИБП со слов больных развилось в более короткие сроки. Динамика активности ПсА по DAS, DAPSA и МАБ после начала и прекращения терапии ГИБП представлена на рис. 1–3.

У 5 из 34 (15%) пациентов наблюдалось обострение по DAS/DAPSA на фоне терапии ГИБП, которое развилось в среднем через $11,5 \pm 4,7/12,0 \pm 4,7$ мес лечения в связи с «ускользанием» эффекта.

Обсуждение

ГИБП совершили революцию в лечении ПсА, позволяя в короткие сроки достичь ремиссии или МАБ, особенно в сочетании со стратегией «Лечение до достижения цели». Результаты нашего исследования подтверждают данные о высокой эффективности ГИБП при лечении пациентов с ранним ПсА, демонстрируя достижение ремиссии

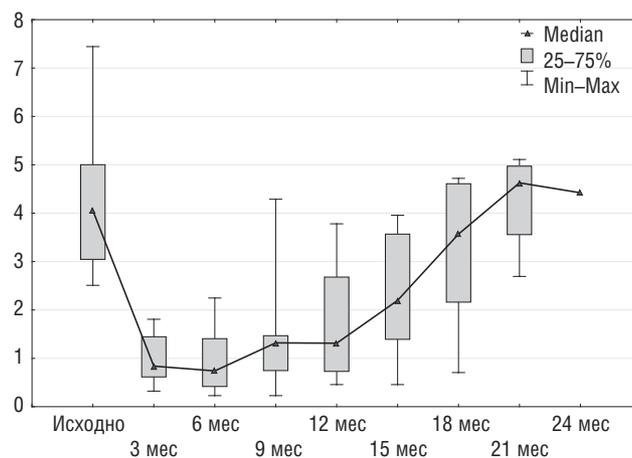


Рис. 1. Динамика активности ПсА по DAS после начала и прекращения терапии ГИБП (n=11). Данные на 24-м месяце получены только у одного пациента (здесь и на рис. 2)

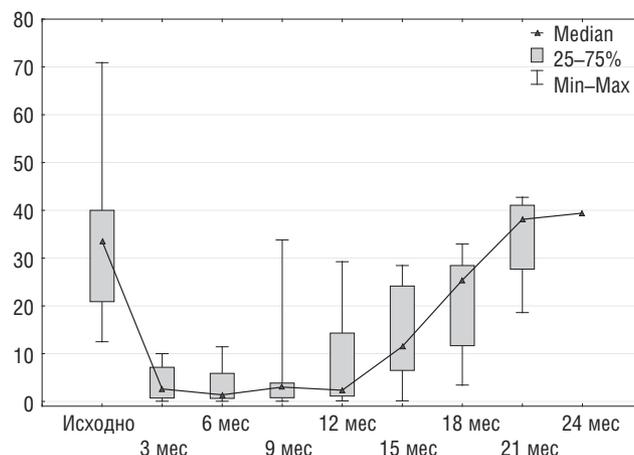


Рис. 2. Динамика активности ПсА по DAPSA после начала и прекращения терапии ГИБП (n=12)

по DAS и DAPSA у 80% больных в короткие сроки, в среднем через 4,8–5,8 мес. Закономерно встает вопрос об оптимальной тактике применения ГИБП. Данные немногочисленных исследований по этой теме противоречивы. По мнению большинства исследователей, снижение дозы ГИБП кажется возможным и безопасным у пациентов с ПсА в ремиссии или с низкой активностью заболевания. Напротив, отмена ГИБП связана с высоким риском потери ремиссии.

По мнению F. Cantini и соавт. [9], отмена ГИБП возможна при ПсА с сохранением устойчивого клинического улучшения. Данные выводы сделаны на основании проспективного исследования 236 пациентов с периферическим ПсА, 76 из которых получали иФНО α . У 35 из них ремиссия сохранялась после отмены препарата. Эффективность терапии оценивали по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). У пациентов с ПсА, получавших иФНО α , ремиссия отмечалась чаще, чем у тех, кому проводилась монотерапия МТ (соответственно 79,5 и 20,5%; $p < 0,001$). Значимых различий длительности ремиссии у пациентов, отменивших и продолжавших получать ГИБП, не было (соответственно $12,0 \pm 2,4$ и $14,0 \pm 8,1$ мес), что, по мнению авторов, говорит о возможности прерывистой терапевтической стратегии при ПсА.

В регистре CORRONA, насчитывающим 5945 больных ПсА, 352 пациента с низкой активностью болезни прекратили лечение иФНО α , данные были доступны по 302 пациентам [10]. Более чем у половины больных, отменивших иФНО α , сохранялась ремиссия и ее продолжительность составляла в среднем 29,2 мес. Из 146 пациентов, утративших ремиссию, только десяти потребовалось возобновить лечение иФНО α . У остальных активность ПсА удавалось контролировать с помощью БПВП и преднизолона. Авторы считают, что отмена ГИБП может принести существенную клиническую пользу и экономическую выгоду, уменьшая финансовые затраты и ограничивая риск иммуносупрессии, ассоциированный с длительным лечением иФНО α .

Результаты нашего исследования подтверждают данные о частом возникновении обострения после отмены ГИБП – более чем у половины больных ПсА. Средняя продолжительность ремиссии после отмены ГИБП в нашем исследовании составила около 6 мес, что значительно меньше, чем в вышеописанных работах. Это расхождение может быть связано с использованием разных методов оценки активности ПсА.

В настоящее время нет четких критериев ремиссии для ПсА, учитывающая многообразие его клинических проявлений. При периферическом ПсА клиническую ремиссию

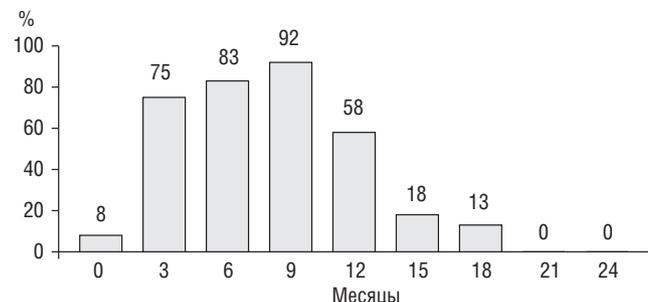


Рис. 3. Динамика числа больных с МАБ после начала и прекращения терапии ГИБП (n=12), %

можно оценить по отсутствию воспаленных суставов, дактилитов, энтезитов, минимальным значениям индексов активности. Клиническое благополучие, подтвержденное данными ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяет более достоверно оценить состояние ремиссии при ПсА. Однако сравнивать результаты различных исследований по ПсА затруднительно, так как до сих пор нет единого подхода к оценке активности болезни. В одних работах используются индексы DAS28, CDAI, SDAI, критерии ACR, которые обычно применяются для определения активности РА, в других – DAS или разработанные специально для ПсА и более полно отражающие его клинические проявления – DAPSA, критерии МАБ или CPDAI. УЗИ суставов и энтезитов для оценки ремиссии при ПсА применяется редко. Также нет строгих критериев ремиссии спондилита.

В ряде других исследований показана высокая частота обострений после отмены ГИБП у пациентов с ПсА, что свидетельствует о значительном риске потери контроля над болезнью и ставит под сомнение возможность прекращения лечения ГИБП. В небольшом исследовании наблюдались 12 пациентов с ПсА, 5 из них получали иФНО α в виде монотерапии и 7 – в комбинации с МТ. ГИБП были отменены в начале исследования, так как пациенты находились в ремиссии ≥ 6 мес [11]. Авторы отметили неожиданно высокую частоту потери ремиссии, последовавшей за отменой, – у 10 из 12 пациентов. В отличие от исследования F. Cantini и соавт. [9], не было выявлено различий между частотой потери ремиссии у пациентов, которым проводилась монотерапия иФНО α , по сравнению с теми, кто получал их в комбинации с МТ. Обострение отмечалось сразу после отмены препарата в среднем через $74,5 \pm 51,7$ дня. Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании отмены этанерцепта у 47 пациентов с ПсА [12], среднее время потери ремиссии после отмены препарата составляло $18,47 \pm 1,62$ нед. По сравнению с данными регистра CORRONA, период ремиссии был очень коротким. A. Moverley и соавт. [13] наблюдали 17 пациентов с ПсА, которые были рандомизированы в две группы: у 11 препарат был отменен, 6 – продолжали стандартную терапию. Шесть из 11 пациентов в группе с отменой препарата «потеряли» ремиссию в течение 3 мес, что подтверждает существенный риск обострения после прекращения лечения.

Сроки наступления обострения после отмены ГИБП варьируют в среднем от 3 до 20 нед, по данным разных авторов. В нашем исследовании постепенное ухудшение самочувствия пациенты отмечали уже в среднем через 3 мес после отмены ГИБП, что совпадает с данными A. Moverley и соавт. [13]. Потеря ремиссии по DAS и DAPSA отмечалась в среднем через 6 мес, что соответствует результатам ранее проведенных исследований, кроме работы F. Cantini и соавт. [9], в которой ремиссия после отмены иФНО α сохранялась в среднем в течение 12 мес, и регистра CORRONA, где потеря клинического эффекта отмечалась через 29 мес после отмены.

Некоторыми исследователями предпринята попытка выделить предикторы успешного снижения или отмены ГИБП при ПсА. По мнению E. Aгаццо и соавт. [11], это могут быть женский пол, небольшая длительность болезни, уменьшение псориатического поражения кожи и отсутствие гипертрофии синовиальной оболочки по данным УЗИ перед принятием решения о прекращении терапии ГИБП.

D. Huynh и соавт. [10] считают важными факторами низкую активность болезни в момент отмены иФНО α и отсутствие курения.

Несмотря на малочисленность достоверных данных о снижении или отмене ГИБП при ПсА, разрабатываются рекомендации в помощь клиницистам для стандартизации режимов и оптимизации лечения. В 2015 г. Обществом ревматологов Испании опубликованы рекомендации по снижению и отмене ГИБП для пациентов с РА, АС и ПсА [14]. Авторы считают, что не следует отменять ГИБП без предварительного снижения дозы, полную отмену ГИБП следует рекомендовать только пациентам, которые успешно сохраняют устойчивую ремиссию на фоне сниженной дозы. Однако, по мнению W. Ye и соавт. [15], недавно опубликовавших обзор, посвященный снижению дозы или отмене ГИБП у пациентов с низкой активностью ПсА, в настоящее время нет четких рекомендаций, как долго они должны продолжать лечение в традиционной терапевтической дозе, когда нужно ее снижать или полностью отменять ГИБП.

Заключение

На фоне терапии ГИБП ремиссии и МАБ достигают большинство больных ранним ПсА в среднем через 5 мес после начала лечения в рамках стратегии T2T. Обострение после отмены ГИБП возникает более чем у половины больных. Длительность ремиссии после отмены ГИБП, зафиксированная врачом по индексам активности, составляет в среднем 6 мес, продолжительность достигнутого ранее

улучшения со слов больного — 3 мес. Сроки возникновения обострения после отмены ГИБП свидетельствуют о необходимости длительной постоянной терапии ПсА с вероятной возможностью, при наличии стойкой ремиссии ≥ 6 мес, удлинения промежутков между введениями препарата сроком ≤ 3 мес. Очевидна необходимость высококачественных рандомизированных контролируемых исследований для принятия обоснованного клинического решения по оптимизации применения ГИБП.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы №398 «Патогенетические особенности и персонализированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита», утвержденной Ученым советом ФГНБУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Предварительные результаты исследования были опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 13–16 июня 2018 г., Амстердам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
3. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
4. Корогаева ТВ, Логинова ЕЮ, Гетия ТС, Насонов ЕЛ. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА. Терапевтический архив. 2018;90(5):22-9 [Korotaeva TV, Loginova EYu, Getiya TS, Nasonov EL. Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(5):22-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890522-29
5. Smolen JS, Breedveld F, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
6. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1667-75. doi: 10.1002/art.11017
7. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics*. 2013;7:1-6. doi: 10.2147/BTT.S31474
8. Fautrel B, Verstappen S, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:607-24. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.001
9. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):872-6. doi: 10.1093/rheumatology/ken059
10. Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al. Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000395. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000395
11. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):655-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229
12. Chimenti MS, Esposito M, Giunta A, et al. Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):833-8. doi: 10.1177/039463201302600333
13. Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, et al. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REMOVAL of treatment for patients in REMission in psoriatic Arthritis (RETREAT (F))). *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1407-12. doi: 10.1007/s10067-015-2886-1
14. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2015;54(7):1200-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu461
15. Ye W, Tucker LJ, Coates LC. Tapering and discontinuation of biologics in patients with psoriatic arthritis with low disease activity. *Drugs*. 2018 Nov;78(16):1705-15. doi: 10.1007/s40265-018-0994-3