

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

Вопросы актуализации российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита и псориатического артрита

Поступила 26.02.2021

Принята 16.03.2021

26 февраля 2021 года
Ярославль**Участники:**

- **Насонов Евгений Львович** – академик РАН, д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России.
- **Мазуров Вадим Иванович** – академик РАН, д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Первый вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный специалист-ревматолог Северо-Западного федерального округа и г. Санкт-Петербурга, директор НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России.
- **Лиля Александр Михайлович** – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
- **Дубинина Татьяна Васильевна** – к. м. н., и. о. генерального секретаря Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный внештатный специалист (Центральный федеральный округ), секретарь профильной комиссии, заведующая лабораторией медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
- **Коротаяева Татьяна Викторовна** – д. м. н., заведующая лабораторией спондилоартритов и спориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».
- **Лапшина Светлана Анатольевна** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- **Гайдукова Инна Зурабиевна** – д. м. н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи

им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, врач-ревматолог СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

- **Зонова Елена Владимировна** – д. м. н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный специалист-ревматолог Сибирского федерального округа.
- **Баранов Андрей Анатольевич** – д. м. н., профессор, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист (Ярославская область).
- **Черных Татьяна Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, главный внештатный специалист (Воронежская область).
- **Виноградова Ирина Борисовна** – к. м. н., заведующая ревматологическим отделением ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», главный внештатный специалист (Ульяновская область, Приволжский федеральный округ).
- **Оттева Эльвира Николаевна** – д. м. н., профессор, заведующая ревматологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. И. Сергеева», главный внештатный специалист (Хабаровский край, Дальневосточный федеральный округ).
- **Меньшикова Лариса Васильевна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный внештатный специалист (Иркутская область).

Спондилоартриты (СПА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими/МРТ и генетическими особенностями [1]. Многообразие клинических проявлений, неуклонно прогрессирующее течение, перекрест между различными формами СПА, сочетание с различными коморбидными заболеваниями обуславливают сложности ранней диагностики и выбора тактики терапии. Развитие СПА сопровождается хронической болью, скованностью и ограничением функции суставов и позвоночника, психологическим дистрессом, что приводит к существенному снижению качества жизни [2], ранней инвалидизации

и сокращению продолжительности жизни пациентов [3]. В соответствии с современной концепцией все СПА делятся на преимущественно аксиальные и преимущественно периферические [4], основными прототипами которых являются анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА).

АС – хроническое воспалительное заболевание из группы СПА, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз [1]. В настоящее время АС рассматривается как одно из самых распространенных ревматических заболеваний, часто приводящих к ранней инвалидизации лиц

трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола. По некоторым данным, в Российской Федерации зарегистрировано более 150 тыс. больных [5,6]. АС, в сравнении с другими скелетно-мышечными заболеваниями, поражает более молодую популяцию, как правило, диагноз подтверждается уже к 30 годам [6]. Прогрессирующее поражение аксиального скелета, характеризующееся постепенным формированием функциональных нарушений со стороны позвоночника и суставов, оказывает значимое влияние на социальную активность пациентов с АС, негативно отражаясь на их профессиональном развитии и, как следствие, приводя к значительным трудовым и экономическим потерям [7]. Реальное экономическое бремя АС в Российской Федерации оценивается в 23,3 млрд руб. [6].

ПсА — хроническое иммуновоспалительное воспалительное заболевание костно-мышечной системы, поражающее периферические суставы и осевой скелет, ассоциирующееся с псориазом [8]. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации зарегистрировано 20 тыс. больных (13,66 на 100 тыс. населения) [6]. Наиболее частыми симптомами при ПсА являются воспалительная боль в суставах, покраснение, зуд и шелушение кожи, оказывающие сильное влияние на качество жизни [9, 10]. ПсА связан с большим количеством разнообразных сопутствующих заболеваний (гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, сердечно-сосудистые заболевания), которые способствуют высокой частоте осложнений и смертности. Также часто встречаются такие проявления самого заболевания, как энтезит, дактилит, увеит, воспалительные заболевания кишечника [11, 12, 13]. Заболевание ассоциировано с существенными экономическими затратами, реальное экономическое бремя ПсА в Российской Федерации оценивается в 8,5 млрд руб. [6]. Разнообразные клинические проявления, особенно при одновременной выраженности кожных и суставных симптомов, осложняют лечение. Более чем у половины (55%) больных на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) в течение года не достигаются цели терапии [14]. Пациентам, не ответившим на лечение сБПВП, могут быть назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), однако даже на фоне этой терапии в 82% случаев не удается добиться низкой активности заболевания [15, 16, 17].

За последние десятилетия за счет внедрения в клиническую практику ГИБП были достигнуты значительные успехи в лечении АС и ПсА. Однако у 30–50% пациентов имеется первичная неэффективность, а у части больных наблюдается вторичная неэффективность, что диктует необходимость пересмотра тактики лечения. В связи с этим появление новых групп лекарственных препаратов, в частности ингибиторов янус-киназ (Janus kinase, JAK), расширяет возможности контроля активности и прогрессирования АС и ПсА.

Упадацитиниб (торговое наименование — РАНВЭК) — пероральный ингибитор JAK для лечения взрослых пациентов с активным АС, активным ПсА и ревматоидным артритом умеренной или высокой активности. Препарат упадацитиниб выпускается в таблетках в дозе 15 мг для приема 1 раз в сутки; индукционный курс не требуется, что удобно как врачу, так и пациенту. Упадацитиниб — единственный ингибитор JAK, зарегистрированный для лечения АС [18].

Эффективность и профиль безопасности упадацитиниба оценивались в ходе широкой клинической программы SELECT при участии более 6000 пациентов в течение 12000 пациенто-лет [19–25].

В рамках клинического исследования эффективности препарата упадацитиниб у пациентов с активным АС и неадекватным ответом на НПВП было показано:

- выраженное снижение болей в спине по сравнению с плацебо, начиная со 2-й недели терапии, с сохранением эффекта в течение не менее одного года [20–22];
- статистически значимое превосходство над плацебо по достижению неактивного заболевания по индексу ASDAS к трем месяцам терапии [20];
- значимое улучшение симптомов АС, начиная со 2-й недели лечения, по комплексному критерию оценки эффективности терапии (ASAS40) по сравнению с плацебо, с сохранением ответа в течение не менее одного года, а также достижение 50% улучшения по индексу BASDAI уже на 14-й неделе по сравнению с плацебо с последующим улучшением в динамике вплоть до 64-й недели [20–22];
- значимое улучшение физической активности (по индексу BASFI), подвижности (по индексу BASMI), а также качества жизни пациентов (по опроснику ASQoL) на 14-й неделе терапии по сравнению с плацебо [20];

В рамках клинических исследований эффективности упадацитиниба у пациентов с активным ПсА были отмечены [24, 25]:

- статистически значимо большая эффективность по сравнению с адалимумабом на 24-й и 56-й неделях терапии по критериям ACR50, ACR70 у пациентов с неадекватным ответом на сБПВП [25];
- статистически значимо уменьшение боли по сравнению с адалимумабом на 24-й неделе терапии [24];
- улучшение клинических симптомов заболевания, начиная со 2-й недели терапии, по сравнению с плацебо, с сохранением положительной динамики до 56-й недели наблюдения по критерию ACR20 [24, 25];
- более выраженное достижение минимальной активности ПсА и разрешение энтезитов к 24-й неделе по сравнению с группой плацебо [24];
- выраженное и стойкое очищение кожи по критерию оценки PASI75 к 16-й неделе по сравнению с плацебо.

Профиль безопасности упадацитиниба при АС и ПсА полностью согласуется с уже имеющимися данными при ревматоидном артрите, новых сигналов выявлено не было [19, 22, 23].

Таким образом, упадацитиниб демонстрирует эффективность и приемлемый профиль безопасности в лечении АС и ПсА, что предоставляет новые возможности комплексного контроля этих заболеваний и имеет важное социально-экономическое значение.

Принимая во внимание все вышеизложенное, Советом экспертов было принято решение включить упадацитиниб в национальные клинические рекомендации по лечению АС и ПсА.

Совет экспертов рекомендует Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»:

1. Включить упадацитиниб в национальные клинические рекомендации по лечению АС и ПсА.
2. Поддерживать создание и ведение аналитической базы по оценке эффективности и безопасности упадацитиниба в российской популяции пациентов с АС и ПсА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Эрдес Ш., Бадоккин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдук И.З., Годзенко А.А., и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. [Erdes Sh, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-660 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: A comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):857-872. doi: 10.1586/14737167.2014.957679
3. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S80-S84.
4. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):375-380. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc
5. Анкилозирующий спондилит: клинические рекомендации. 2018. [Ankylosing spondylitis: clinical guidelines. 2018]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/175> (Дата доступа: 14.02.2021).
6. Лиля А.М., Древал П.О., Шипицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2018;12(3):112-119. [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
7. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: An overview. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(Suppl III):iii8-iii18.
8. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, Gubar EE, Chamurlieva MN. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
9. Kavanaugh A, Helliwell P, Ritchlin CT. Psoriatic arthritis and burden of disease: Patient perspectives from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol Ther*. 2016;3:91-102. doi: 10.1007/s40744-016-0029-z
10. Coates LC, Orbai AM, Azevedo VF, Cappelleri JC, Steinberg K, Lippe R, et al. Impact of psoriatic arthritis from the patient's perspective in the context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire: An online global survey. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-psoriatic-arthritis-from-the-patients-perspective-in-the-context-of-the-psoriatic-arthritis-impact-of-disease-psaid-questionnaire-an-online-global-survey/> (Accessed: 15th February 2021).
11. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001
12. Haddad A, Zisman D. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J*. 2017;8(1):e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279
13. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1349-1356. doi: 10.3899/jrheum.121500.
14. Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Palmer JB, Hur P. Treatment patterns among patients with psoriatic arthritis treated with a biologic in the United States: Descriptive analyses from an administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):623-631. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.7.623
15. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):965-969. doi: 10.1002/acr.20155
16. Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, Parmanne P, Karjalainen A, Varjolahti-Lehtinen T. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: A prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):732-739. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.005
17. Lubrano E, Perrotta FM, Sciriffignano S, Coates LC, Helliwell P. Sustained very low disease activity and remission in psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Ther*. 2019;6:521-528. doi: 10.1007/s40744-019-00171-w
18. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. [Instructions for medical use of RANVEC (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (Дата доступа: 22.02.2021).
19. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6
20. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, van den Bosch F, Maksymowych W, Kim TH, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 (Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/> (Accessed: 14th February 2021).
21. Deodhar A, Baraliakos X, McInnes I, de Vlam K, Bessette L, Maniccia A, et al. Effect of upadacitinib on reducing pain in patients with active ankylosing spondylitis and inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 (Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-upadacitinib-on-reducing-pain-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-and-inadequate-response-to-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs/> (Accessed: 14th February 2021).
22. Cohen S, van Vollenhoven R, Winthrop K, Zerbini CA, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: Integrated analysis from the SELECT Phase 3 clinical program. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-profile-of-upadacitinib-in-rheumatoid-arthritis-integrated-analysis-from-the-select-phase-3-clinical-program/> (Accessed: 14th February 2021).
23. Burmester G, Winthrop K, Nash P, Goupille P, Azevedo VF, Salvarani C, et al. Safety profile of upadacitinib in psoriatic arthritis: Integrated analysis from two phase 3 trials. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-profile-of-upadacitinib-in-psoriatic-arthritis-integrated-analysis-from-two-phase-3-trials/> (Accessed: 12th April 2021).
24. EMA SmPC RINVOQ. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq/product-information-section> (Accessed: 9th February 2021).
25. McInnes I, Anderson J, Magrey M, Merola J, Liu Y, Kishimoto M, et al. Efficacy and safety of upadacitinib versus placebo and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: A double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-versus-placebo-and-adalimumab-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-and-inadequate-response-to-non-biologic-disease-modifying-anti-rheumatic-drugs-a-double-b/> (Accessed: 14th February 2021).