

Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадациитиниб в реальной клинической практике?

В.Н. Амирджанова¹, А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Погожева¹, Е.С. Филатова¹, Р.Р. Самигуллина², В.И. Мазуров², О.Н. Аношенкова³, Н.А. Лапкина⁴, А.А. Баранов⁴, Т.Ю. Гринева⁵, А.М. Лиля⁶, Е.Л. Насонов^{1,7}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

⁵БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №1» 160002, Российская Федерация, Вологда, ул. Лечебная, 17

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁷ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

В настоящее время имеется недостаточно информации о том, достижимы ли цели терапии у больных ревматоидным артритом (РА), получающих упадациитиниб (УПА) в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценка эффективности терапии и качества жизни больных ревматоидным артритом после 3 и 6 месяцев терапии упадациитинибом в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 63 больных РА с предшествующей неэффективностью терапии традиционными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и тофацитинибом и сохраняющейся высокой активностью заболевания. Активность оценивалась по индексам DAS28-COЭ (Disease Activity Score 28 с измерением скорости оседания эритроцитов) и DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с измерением С-реактивного белка), функциональная способность — по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire); качество жизни (КЖ) — по опроснику EQ-5D (EuroQoL-5D); активность заболевания по мнению пациента — по индексу RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3); уровень депрессии и тревоги — по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Оценка эффективности терапии проводилась через 3 ($n=45$) и 6 ($n=31$) месяцев после назначения УПА.

Результаты. Ремиссии или низкой активности заболевания после 3 месяцев терапии удалось достичь большинству больных: так, ремиссия отмечалась у 69,8%, низкая активность заболевания — у 16,3% больных. Умеренная или высокая активность сохранялась у 13,9% пациентов. После 6 месяцев терапии УПА частота ремиссий достигла 90%, частота низкой активности — 3,3%, умеренная активность сохранялась у 6,7% пациентов, высокой активности заболевания не отмечено ни у одного больного. 20%-ное улучшение функции по индексу HAQ наблюдалось у 71,8% больных после 3 и у 77,8% — после 6 месяцев лечения. Разница средних значений HAQ через 3 месяца после начала терапии составила 0,38 балла, через 6 месяцев — 0,58 балла. Доза глюкокортикоидов (ГК) за время наблюдения была снижена в среднем с 7,23 до 5,6 мг/сут. После 3 месяцев наблюдения прием ГК продолжали 31,1% больных, к 6-му месяцу — 24,2%. Лечение БПВП продолжали 75,6% и 69,7% больных. Доля пациентов, нуждавшихся в лечении НПВП, уменьшилась со 100% до 35,6% и 33,3% соответственно.

Заключение. Достижение ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов с РА, получающих УПА в реальной клинической практике, возможно у большинства больных. Быстрое уменьшение воспалительной активности сопровождается значительным улучшением функционального состояния и КЖ пациентов. Терапия УПА позволяет снизить потребность в применении НПВП и уменьшить дозу ГК у трети больных.

Ключевые слова: упадациитиниб, ревматоидный артрит, ремиссия

Для цитирования: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Филатова ЕС, Самигуллина РР, Мазуров ВИ, Аношенкова ОН, Лапкина НА, Баранов АА, Гринева ТЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Достижимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадациитиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):327–333.

ARE THE GOALS OF THERAPY ACHIEVABLE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING UPADACITINIB IN REAL CLINICAL PRACTICE?

Vera N. Amirjanova¹, Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Pogosheva¹, Ekateina S. Filatova¹, Ruzana R. Samigullina², Vadim I. Mazurov², Olga N. Anoshenkova³, Natalia A. Lapkina⁴, Andrey A. Baranov⁴, Tatiana Yu. Grineva⁵, Alexander M. Lila⁶, Evgeny L. Nasonov^{1,7}

The **aim** of the study was to evaluate the effectiveness of UPA in RA patients in real clinical practice after 3 and 6 months of therapy.

Material and methods. The study included 63 RA patients with high activity of the disease. Activity was assessed according to the DAS28 (ESR), DAS28 (CRP), SDAI, CDAI; functional ability to HAQ; quality of life to the EQ-5D; disease activity according to the patient's RAPID-3 index; the level of depression and anxiety to the HADS scale. The effectiveness of therapy was evaluated after 3 ($n=45$) and 6 ($n=31$) months of UPA therapy.

Results. Remission or low activity of the disease by 3 months of therapy was achieved by most patients: remission of 69.8% of patients, low activity of the disease — 16.3% of patients. Moderate or high activity persisted in 13.9% of patients. By the 6th month of UPA therapy, the number of remissions reached 90%, low activity — 3.3%, moderate activity persisted in 6.7% of patients, high activity of the disease was not in any patient. 20% improvement in function was achieved in 71.8% of patients by the 3rd month of therapy and in 77.8% — by the 6th month of treatment; the difference in average HAQ values by the 3rd month of therapy was 0.38 points, by the 6th month — 0.58 points. After 3 months of follow-up, 31.1% of patients continued taking GC, by 6 months — 24.2%. The dose of GC was reduced

Минздрава России
(Сеченовский
Университет)
119991, Российская
Федерация, Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34A
²North-Western State
Medical University named
after I.I. Mechnikov

191015, Russian
Federation, Saint-
Petersburg,
Kirochnaya str., 41

³Medical Center
"Maksimum zdorovya"
634021, Russian
Federation, Tomsk,
Frunze avenue, 172/3

⁴Yaroslavl State Medical
University
150000, Russian
Federation, Yaroslavl,
Revolutsionnaya str., 5

⁵Vologda Regional
Clinical Hospital
160002, Russian
Federation, Vologda,
Lechebnaya str., 17
⁶Russian Medical Academy
of Continuous Professional
Education of the Ministry
of Healthcare

of the Russian Federation
125993, Russian
Federation, Moscow,
Barrikadnaya str., 2/1,
building 1

⁷I.M. Sechenov First
Moscow State Medical
University of the Ministry
of Health Care of Russian
Federation (Sechenov
University)
119991, Russian
Federation, Moscow,
Trubetskaya str., 8,
building 2

Контакты: Амирджанова
Вера Николаевна,
amirver@yandex.ru
Contacts: Vera
Amirjanova,
amirver@yandex.ru

Поступила 06.04.2022
Принята 24.05.2022

from an average of 7.23 mg/d to 5.6 mg/d. The percentage of patients requiring NSAIDs decreased from 95.2% to 35.6% and 33.3%, respectively. DMARDs continued to be received by 75.6% of patients by 3 months and 69.7% by 6 months of follow-up.

Conclusion. Achieving remission or low activity of the disease in patients with RA receiving UPA in real clinical practice is possible in most patients. A rapid decrease in inflammatory activity is accompanied by a significant improvement in the functional state and quality of life of patients. UPA therapy reduces the need for the use of NSAIDs and reduces the dose of GC in a third of patients.

Key words: upadacitinib, rheumatoid arthritis, remission

For citation: Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EYu, Filatova ES, Samigullina RR, Mazurov VI, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Baranov AA, Grineva TYu, Lila AM, Nasonov EL. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):327–333 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-327-333

Неотъемлемой частью стратегии «лечения до достижения цели» при ревматоидном артрите (РА) является достижение ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания. Терапия РА обычно начинается с применения традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов (ГК) или без них. При их неэффективности или непереносимости в терапевтических дозах в качестве первой линии терапии имеется возможность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических БПВП [1]. Тем не менее, даже при соблюдении рекомендаций по ведению пациентов с применением ГИБП в реальной клинической практике ремиссия достигается лишь в 20–40% случаев, и, следовательно, у части больных проводимая терапия не позволяет получить оптимальный результат [2]. Расширение знаний о механизмах патогенеза РА стимулировало разработку широкого спектра новых синтетических таргетных БПВП [3–5]. В этом ряду особое место занимают ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase) [6–9], внедрение которых в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии РА.

Упадацитиниб (УПА) — селективный ингибитор JAK-1 — новая терапевтическая опция, применение которой для лечения пациентов с РА, по данным международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [10–16], позволяет пациентам с недостаточным эффектом терапии БПВП или ГИБП довольно быстро достигать цели терапии. Однако в настоящее время имеется недостаточно информации о том, достигается ли ремиссия у больных РА, получающих препарат в реальной клинической практике при длительном наблюдении.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности упадациитиниба у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике после 3 и 6 месяцев терапии.

Материал и методы

В российский проект РАКУРС [17] включено 63 пациента с РА, которым инициирована терапия УПА в 7 ревматологических центрах Российской Федерации. Критериями включения пациентов в проект являлись: возраст более 18 лет; диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; умеренная или высокая активность РА по индексу DAS-28 (Disease Activity Score 28); непереносимость либо неэффективность предшествующей терапии метотрексатом (МТ), другими БПВП или ГИБП в течение не менее 6 месяцев; согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное согласие). Критерии исключения: планирование беременности и периода грудного вскармливания; наличие активной тяжелой инфекции, включая локализованные формы; противопоказания для использования УПА. УПА назначался в соответствии с показаниями, перечисленными в инструкции к препарату, решением лечащего врача и комиссии по применению ГИБП.

В ходе наблюдения проводился сбор данных анамнеза с учетом предшествующей терапии и сопутствующих заболеваний. При назначении УПА учитывались сведения об отсутствии туберкулеза, проводилось тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 (не более 5 дней от начала лечения). Отмечалась терапия БПВП, ГК, ГИБП, НПВП. Каждые 3 месяца проводился полный клинический осмотр пациента с оценкой длительности утренней скованности в минутах и ее интенсивности по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подсчитывалось число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), проводилась оценка общего состояния здоровья врачом (ОСЗВ) и пациентом (ОСЗП), оценивался уровень боли и утомляемости по ВАШ, определялись скорость оседания эритроцитов

(СОЭ) (по Вестергрену) и С-реактивный белок (СРБ). Выполнялись общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализ мочи. При инициации терапии проводилась рентгенография грудной клетки или компьютерная томография (КТ) и электрокардиография (ЭКГ).

Для оценки активности заболевания использовались стандартные индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index). Функциональная способность оценивалась по индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire). Минимальной клинически значимой динамикой функционального состояния больных считалось изменение индекса HAQ более чем на 0,22 балла. Определялась доля больных с популяционным значением индекса HAQ ($\leq 0,5$ балла). Качество жизни (КЖ) оценивалось по опроснику EQ-5D (EuroQoL-5D). Активность заболевания, по мнению пациента, оценивалась с помощью индекса RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3): высокой активности заболевания соответствовали его значения более 12 баллов; умеренной — от 6,1 до 12 баллов; низкой — от 3,1 до 6,0 баллов; ремиссии — 3 балла и ниже.

Для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства применялась шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [18, 19]. Проводился отдельный подсчет баллов по вопросам, оценивающим уровень депрессии и тревоги независимо друг от друга. Для интерпретации результатов использовался суммарный показатель по каждой шкале. Нормальным значением считался результат от 0 до 7 баллов; субклинически выраженная тревога/депрессия определялась при значениях от 8 до 10 баллов; оценка от 11 баллов и выше считалась показателем клинически выраженных симптомов депрессии или тревоги. Эффективность терапии оценивалась по динамике индексов активности заболевания после 3 ($n=45$) и 6 ($n=31$) месяцев терапии УПА.

Статистические методы

Анализировались материалы электронной базы данных пациентов с РА, созданной ООО «РСМИ» с использованием собственной онлайн-платформы. Статистическая обработка материала выполнена с помощью приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Применялись общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных (84%) были женского пола; 54% продолжали работать, 16% находились на пенсии. Почти половина пациентов (46%) не имели инвалидности или были ограниченно трудоспособными с инвалидностью III группы (33,3%); II группу инвалидности имели 17,5%, I группу — 3,2% больных. Функциональная недостаточность, соответствовавшая II и III функциональным классам, отмечалась у 93,6% пациентов.

Длительность РА в среднем составила $10,6 \pm 9,3$ года. Внесуставные проявления заболевания были выявлены у 22,2% больных в виде ревматоидных узелков ($n=11$),

синдрома Шегрена ($n=2$) и полинейропатии ($n=2$). Возраст пациентов при назначении УПА составил в среднем $53,9 \pm 14,3$ года, индекс массы тела — $26,0 \pm 4,6$ кг/м². Большинство больных были серопозитивны по ревматоидному фактору (87,3%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (79,4%). В 81% случаев выявлена коморбидная патология: преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (54%), сердечно-сосудистые нарушения (44,5%), которые в большинстве случаев (41,3%) были представлены артериальной гипертензией, заболевания печени и желчного пузыря (27%); в 1,6% случаев выявлен сахарный диабет, в 7,9% — варикозная болезнь. Одно сопутствующее заболевание было у 30,8% пациентов, два — у 13,5%, три — у 25%, четыре — у 13,5% больных. Только 17,2% больных не имели коморбидной патологии.

Эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов было ранее проведено у 12,6% больных, отдельным пациентам выполнены операции на кистях и стопах (3,2%).

Несмотря на имеющиеся рекомендации по вакцинации пациентов с РА, только 8% из них были вакцинированы от гриппа, 14,3% — от пневмококка, 12,7% — от COVID-19.

9 (14,3%) пациентов перенесли коронавирусную инфекцию: 1 пациент — бессимптомно, 4 — в легкой форме дома, 3 — в средне-тяжелой форме в стационаре, 1 — в тяжелой форме с 75%-м поражением легких. На время вирусной инфекции у этих пациентов УПА был отменен, все больные возобновили прием препарата после излечения COVID-19.

Перед назначением УПА большинство больных (52,4%) получали метотрексат (МТ) в средней дозе $10,75 \pm 2,5$ мг/нед. В 15,9% случаев использовалась таблетированная форма МТ. Длительность лечения МТ составила в среднем 61,2 месяца. Невозможность повышения дозы МТ объяснялась плохой переносимостью препарата. Подкожную форму МТ получали 36,5% пациентов; доза препарата при подкожном введении была статистически значимо выше по сравнению с таблетированным МТ — в среднем $19,5 \pm 4,4$ мг/нед. ($p < 0,01$); длительность приема в среднем составила 48,4 месяца.

Лефлуномид при недостаточной эффективности МТ, невозможности повышения его дозы из-за плохой переносимости получали за все время болезни 22,2% больных; средняя продолжительность лечения составила 28,8 месяца.

Гидроксихлорохин принимали 3 (4,8%) пациента.

В связи с высокой активностью заболевания 65,1% больных перед назначением УПА принимали ГК в средней дозе $6,8 \pm 2,4$ мг/сут. в пересчете на преднизолон. У всех пациентов была необходимость в приеме НПВП: 46,6% получали коксибы, 23,3% — нимесулид или мелоксикам, 30,1% — другие НПВП на постоянной основе.

ГИБП до назначения УПА получали 49 (77,8%) больных, в том числе 21 (42,8%) — ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (2 больных — этанерцепт, 4 — адалимумаб, 10 — инфликсимаб, 3 — голимумаб, 2 — цертолизумаб пэгол); 17 (34,7%) — ритуксимаб; 5 (10,2%) — ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, левилиумаб, сарилумаб), 4 (8,2%) — абатацепт и 2 (4,1%) — тофацитиниб. Длительность применения ГИБП варьировала от 6 до 48 месяцев. Пациенты, получавшие ранее ГИБП, не отличались по основным параметрам от больных, получавших только БПВП и ГК; тем не менее, у них была больше

Таблица 1. Динамика клинических показателей ($M \pm \sigma$)

	Длительность утренней скованности (мин)	Выраженность утренней скованности (ВАШ)	ЧБС	ЧПС	ОСЗП (ВАШ)	ОСЗВ (ВАШ)	СОЭ (мм/ч)	СРБ (мг/л)	Боль (ВАШ)
Инициация терапии ($n=63$)	90,0 $\pm$ 27,2	50,0 $\pm$ 11,0	9,0 $\pm$ 2,0	7,2 $\pm$ 1,3	67,0 $\pm$ 13,2	60,0 $\pm$ 11,2	26,0 $\pm$ 13,4	15,0 $\pm$ 2,6	60,0 $\pm$ 5,3
Через 3 месяца ($n=45$)	10,0 $\pm$ 2,2	5,0 $\pm$ 0,8	3,0 $\pm$ 1,2	1,0 $\pm$ 0,5	30,0 $\pm$ 5,4	30,0 $\pm$ 4,3	19,0 $\pm$ 2,1	2,25 $\pm$ 0,5	30,0 $\pm$ 3,5
Через 6 месяцев ($n=31$)	15,0 $\pm$ 3,5	3,0 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,3	30,0 $\pm$ 2,1	30,0 $\pm$ 2,2	15,0 $\pm$ 1,7	2,0 $\pm$ 0,5	20,0 $\pm$ 4,3

Примечание: различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы при $p < 0,001$; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

Таблица 2. Динамика индексов активности и функционального состояния ($M \pm \sigma$)

	DAS28-СРБ	SDAI	CDAI	HAQ	RAPID-3	HADS (тревога)	HADS (депрессия)	Утомляемость	Сон
Инициация терапии ($n=63$)	5,2 $\pm$ 1,1	51,2 $\pm$ 32,4	28,9 $\pm$ 10,5	1,9 $\pm$ 1,1	17,0 $\pm$ 2,1	9,6 $\pm$ 6,3	8,0 $\pm$ 5,1	5,8 $\pm$ 1,1	1,7 $\pm$ 0,2
Через 3 месяца ($n=45$)	3,0 $\pm$ 0,4	13,1 $\pm$ 10,2	10,0 $\pm$ 5,1	1,0 $\pm$ 0,3	8,0 $\pm$ 1,8	4,5 $\pm$ 1,1	3,5 $\pm$ 1,2	3,0 $\pm$ 1,2	1,0 $\pm$ 0,4
Через 6 месяцев ($n=31$)	2,0 $\pm$ 0,3*	12,6 $\pm$ 8,1	9,3 $\pm$ 4,2	0,8 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 1,1**	3,0 $\pm$ 1,2***	3,0 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 0,2

Примечание: различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы при $p < 0,001$; * – различия статистически значимы при $p = 0,024$; ** – различия статистически значимы при $p = 0,029$; *** – различия статистически значимы при $p = 0,021$; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с измерением С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Score; CDAI – Clinical Disease Activity Score; HAQ – Health Assessment Questionnaire; RAPID-3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

длительность заболевания (соответственно 16,2 $\pm$ 3,2 и 5,6 $\pm$ 1,8 года; $p < 0,001$), меньше – СОЭ (соответственно 23 $\pm$ 2,1 и 35,7 $\pm$ 2,3 мм/ч; $p < 0,001$) и DAS28-СРБ (соответственно 4,9 $\pm$ 0,5 и 5,4 $\pm$ 1,2; $p < 0,045$). Пациенты, у которых применялись ГИБП, получали более высокую еженедельную дозу МТ (17,0 $\pm$ 1,2 и 9,0 $\pm$ 1,5 мг соответственно; $p < 0,018$).

Перед назначением УПА средняя длительность утренней скованности составила 147,4 $\pm$ 228,0 мин, ее выраженность по ВАШ – 51,3 $\pm$ 31,4 мм; ЧБС – 10,1 $\pm$ 5,8; ЧПС – 7,0 $\pm$ 4,4; ОСЗП – 60,9 $\pm$ 17,4 мм; ОСЗВ – 57,2 $\pm$ 14,9 мм; DAS28-СРБ – 5,2 $\pm$ 1,0; DAS28-СОЭ – 5,5 $\pm$ 1,1; SDAI – 51,2 $\pm$ 32,4; CDAI – 28,9 $\pm$ 19,5.

Выраженность боли в среднем составила 56,8 $\pm$ 25,8 мм по ВАШ и коррелировала с индексами активности DAS28-СОЭ ($r=0,355$; $p=0,005$), DAS28-СРБ ($r=0,303$; $p=0,017$), качеством жизни по EQ-5D ($r=-0,29$; $p=0,020$) и ОСЗП ($r=0,26$; $p=0,043$).

Индекс HAQ составлял в среднем 1,9 $\pm$ 1,1; популяционных значений HAQ не было ни у одного пациента.

При использовании опросника RAPID-3 оценка функционального статуса составляла в среднем 4,4 $\pm$ 2,3, боли – 6,2 $\pm$ 1,8, общего состояния здоровья – 6,3 $\pm$ 1,8, индекс RAPID-3 – 16,8 $\pm$ 5,0 балла.

Результат оценки КЖ по EQ-5D был низким (медиана – 0,52 [–0,59; 0,8]). Уровень тревоги по шкале HADS в среднем составил 9,6 $\pm$ 6,3 балла, депрессии – 8,0 $\pm$ 5,1 балла.

После 3 ($n=45$) и 6 ($n=31$) месяцев терапии УПА отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение всех показателей активности РА, включая утреннюю скованность, боль, ЧБС и ЧПС, СОЭ, СРБ, DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI, CDAI. На фоне лечения уменьшилась утомляемость, снизился уровень тревоги и депрессии,

улучшились сон и функциональное состояние по индексам HAQ и RAPID-3 (табл. 1, 2).

После 3 месяцев терапии минимальных клинически значимых изменений функционального состояния не отметили 28,2% больных, после 6 месяцев лечения их число снизилось до 22,2% (табл. 3). Как минимум 20%-е улучшение функции через 3 месяца достигнуто у 71,8% больных, через 6 месяцев – у 77,8%. 50%-е улучшение через 3 месяца достигнуто у трети, а выраженное улучшение функционального состояния (70%-е улучшение) – у 35,9% больных, через 6 месяцев число таких пациентов достигло 51,9%.

Таблица 3. Динамика функционального состояния больных по индексу HAQ

Δ HAQ (баллы)	3 месяца ($n=45$)		6 месяцев ($n=31$)	
	n	%	n	%
Δ HAQ<0,22 (нет эффекта)	11	28,2	6	22,2
$0,22 \leq \Delta$ HAQ $\leq 0,36$ (20%-е улучшение)	1	2,6	1	3,7
$0,36 < \Delta$ HAQ $< 0,80$ (50%-е улучшение)	13	33,3	6	22,2
Δ HAQ $\geq 0,80$ (70%-е улучшение)	14	35,9	14	51,9

Примечание: HAQ – Health Assessment Questionnaire

Индекс HAQ после 3 месяцев терапии уменьшился в среднем на 0,38 балла, после 6 месяцев – на 0,58 балла. КЖ по индексу EQ-5D улучшилось у 98,5% больных, 70%-е улучшение отмечено более чем у трети из них (41,7%).

Основных целей терапии (ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS28-СОЭ) после 3 месяцев терапии удалось достичь в большинстве случаев: ремиссия отмечалась у 69,8% пациентов; низкая активность

заболевания — у 16,3%. Умеренная или высокая активность заболевания сохранялась у 13,9% больных.

Следует отметить, что при назначении УПА больные, впоследствии достигшие ремиссии или низкой активности заболевания, не отличались от пациентов с худшими результатами лечения по возрасту, длительности заболевания, дозам и длительности приема БПВП и ГИБП, боли, утомляемости, уровням тревоги и депрессии, КЖ по EQ-5D ($p>0,05$). У пациентов, не достигших ремиссии через 3 и 6 месяцев, по сравнению с остальными изначально отмечались более выраженная утренняя скованность ($330,0\pm 307,0$ и $142,9\pm 146,2$ мин соответственно; $p<0,033$), более высокий уровень СРБ ($31,9\pm 3,7$ и $21,9\pm 31,2$ мг/л соответственно; $p<0,024$), более высокие значения DAS28 ($6,0\pm 0,8$ и $5,4\pm 1,0$ соответственно; $p<0,03$), CDAI ($37,0\pm 8,9$ и $27,7\pm 9,1$ соответственно; $p<0,036$) и SDAI ($68,9\pm 18,8$ и $49,6\pm 37,2$; $p<0,012$).

После 6 месяцев терапии число ремиссий увеличилось до 90%, низкая активность сохранялась у 3,3%, умеренная — у 6,7% пациентов, высокой активности заболевания не было ни у одного больного. Оценка результатов терапии по индексу DAS28-СРБ оказалась более скромной: ремиссия и низкая активность через 3 месяца после начала терапии зарегистрированы у 69,7% пациентов, через 6 месяцев — у 46,7%; активность заболевания оставалась высокой у 4,7 и 13,3% больных соответственно.

При назначении УПА 65,1% больных получали ГК. Через 3 месяца гормональную терапию продолжали 31,1% больных, через 6 месяцев — 24,2%. Доза ГК была снижена в среднем с 7,23 до 5,6 мг/сут. Доля больных, получавших НПВП, уменьшилась со 100% до 35,6% и 33,3% соответственно. Лечение БПВП через 3 месяца продолжали 75,6% больных, через 6 месяцев — 69,7%.

Активность заболевания в динамике по мнению пациента оценивалась с помощью комбинированного индекса RAPID-3. Его исходное значение составило в среднем $16,8\pm 5,0$ баллов. После 3 и 6 месяцев терапии оно уменьшилось соответственно до $8,0\pm 1,2$ и $7,0\pm 0,6$ балла ($p<0,001$). Переносимость терапии была хорошей у всех пациентов, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Обсуждение

Можем ли мы сейчас говорить об изменении парадигмы лечения РА с применением ингибиторов JAK или это всего лишь добавление еще одной группы эффективных препаратов для лечения иммуновоспалительных заболеваний суставов? Пока прошло недостаточно времени для оценки отдаленных результатов такой терапии, и ответ на этот вопрос весьма затруднителен, поскольку эффективность лечения, в том числе частота ремиссии и низкой активности заболевания, при использовании ингибиторов ФНО- α и ингибиторов JAK практически совпадает.

В настоящее время представляет большой интерес изучение нового селективного ингибитора JAK-1 — УПА (РАНВЭК) — для лечения пациентов с РА в реальной клинической практике и особенно результаты его применения у пациентов, вызывающих затруднения при выборе лечения [20]. УПА, в отличие от ГИБП, предназначен для приема внутрь и не вызывает образования антител, способных нейтрализовать активность белковых молекул и тем самым снизить эффективность лечения, а в перспективе может

способствовать изменению парадигмы фармакотерапии этого заболевания. Ранее доказанные в РКИ [10–16] его эффективность и безопасность, сопоставимые с соответствующими показателями у ГИБП, удобство применения таблетированной формы, отсутствие «холодовой цепочки» при хранении, возможность быстрой отмены и выведения препарата при возникновении неблагоприятных явлений в ряде случаев делают его незаменимым. Хорошо известен и выраженный, быстрый обезболивающий эффект УПА, по которому он существенно превосходит все имеющиеся ГИБП.

Проведенное в 7 центрах РФ исследование эффективности и безопасности УПА в условиях реальной клинической практики показало, что после 3 и 6 месяцев терапии УПА отмечалось статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение утренней скованности, боли, ЧБС и ЧПС, СОЭ и уровня СРБ, индексов активности заболевания (DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ, SDAI, CDAI), утомляемости, снижение уровней тревоги и депрессии, улучшение сна и функционального состояния по индексам HAQ и RAPID-3. Ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS28-СОЭ через 3 месяца после начала терапии удалось достичь подавляющему большинству больных. К 6-му месяцу терапии частота ремиссии достигла 90%. Кроме того, отмечалось существенное улучшение функционального состояния большинства больных. Разработка целевых низкомолекулярных селективных препаратов, таких как ингибиторы JAK-1, обладающих различными ингибирующими профилями, позволила в ряде случаев обеспечить возможность полной отмены либо уменьшения дозы ГК, что было продемонстрировано и в нашем исследовании. На фоне лечения УПА резко снизилась доля пациентов, нуждающихся в применении НПВП.

Таким образом, достижение ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов с РА, получающих УПА в реальной клинической практике, — вполне реальная цель для большинства больных. Быстрое уменьшение воспалительной активности и боли сопровождается значительным улучшением функционального состояния и качества жизни пациентов. Терапия УПА позволяет снизить потребность в применении НПВП и уменьшить дозу ГК у трети больных. Первые результаты применения УПА у больных РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии БПВП или ГИБП в реальной клинической практике подтверждают результаты, полученные в международных клинических исследованиях по его эффективности и безопасности к 12-й и 24-й неделям наблюдения.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

Автор В.Н. Амрджанова оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компании ООО «Эббви»

Исследование выполнялось в рамках государственного задания по фундаментальной теме № 1021062512064-0 на 2022–2024 гг. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685-695. doi: 10.1007/s00296-015-3415-x
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
- Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Перспективы применения упадацинитина при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):532-543. [Nasonov EL, Lila AM. The progress of rheumatology in the 21st century potential uses of upadacitinib in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-2524. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
- Mysler E, Lizarraga A. Phase III trials of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 2):ii17-ii23. doi: 10.1093/rheumatology/keaa823
- Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-1800. doi: 10.1002/art.41032
- Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JJ, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30419-2
- Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: Results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):272. doi: 10.1186/s13075-019-2037-1
- Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported outcomes: Results from SELECT-BEYOND, a phase 3 randomized trial in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):263. doi: 10.1186/s13075-019-2059-8
- Kapetanovic MC, Andersson M, Friedman A, Shaw T, Song Y, Aletaha D, et al. SAT0145 Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in mtx-naïve patients with early active RA receiving treatment within 3 months of diagnosis: A post-hoc analysis of the SELECT-EARLY. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1431
- Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Баранов АА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, и др. Первый опыт применения упадацинитина при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):571-577. [Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EY, Baranov AA, Mazurov VI, Samigullina RR, et al. The first experience of using upadacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice (results of the multicenter project "RACURS"). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):571-577 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-571-577
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
- Ochi S, Sonomoto K, Nakayamada S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: From the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):61. doi: 10.1186/s13075-022-02744-7

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Погожева Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>
Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Гринева Т.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4195-0662>
Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>