

Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики

Л.Д. Воробьева¹, Т.В. Коротаева¹, Е.Ю. Логинова¹, Ю.Л. Корсакова¹, Е.Е. Губарь¹,
Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» 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
²I.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: Воробьева Любовь Дмитриевна, evagolland@gmail.com
Contacts: Lyubov Vorobyeva, evagolland@gmail.com

Поступила 06.04.2022
Принята 23.05.2022

Цель исследования — оценить влияние тофацитиниба (ТОФА) на параметры оценки состояния здоровья по мнению пациента (PROs, patient-reported outcomes) у больных псориатическим артритом (ПсА)

Материал и методы. Включен 41 пациент (мужчины/женщины — 58,9%/41,1%) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006). Средний возраст пациентов — 43,0±10,1 года, длительность ПсА — 18,6±10,4 года, длительность псориаза — 7,7±7,1 года. Всем больным назначали ТОФА по 5 мг два раза в сутки с возможностью увеличением дозы до 10 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев. До начала лечения, через 3 и 6 месяцев терапии всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Активность ПсА определяли по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), распространенность псориаза — по BSA (Body Surface Area). Регистрировали следующие PROs: выраженность боли и оценку активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм, оценки по индексам HAQ (Health Assessment Questionnaire), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), DLQI (Dermatologic Life Quality Index), PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12). Оценивали динамику шкал и отдельных доменов, составляющих PsAID-12, число пациентов (%), достигших состояния здоровья, приемлемого для пациента (PASS, Patient-Acceptable Symptom State), что соответствует PsAID-12 < 4 баллов, и минимального клинически значимого улучшения (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease), что соответствует изменению суммарного PsAID-12 на 3 балла.

Результаты. В целом по группе индекс DAPSA составил в среднем 44,2±17,1, у большинства пациентов (87,8%) наблюдалась высокая активность ПсА. Через 3 и 6 месяцев наблюдения DAPSA статистически значимо снизился до 15,2±12,4 и 11,8±9,4 соответственно ($p < 0,0001$). Отмечалась статистически значимая положительная динамика всех PROs, (ОЗП, боль, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), HAQ, RAPID-3, FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue), DLQI). До начала терапии PsAID-12 составил в среднем 5,18±2,14. Через 3 и 6 месяцев PsAID-12 статистически значимо снизился соответственно до 2,07±1,65 и 1,68±1,48 ($p < 0,0001$). После 6 месяцев терапии MCID отмечено у 90,2% пациентов. До начала терапии PASS наблюдалось у 25,6% больных. Через 3 и 6 месяцев число пациентов, достигших PASS, статистически значимо возросло до 66,7% и 71,8% соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. Терапия ТОФА в течение 6 месяцев приводит не только к статистически значимому снижению активности ПсА, но и к улучшению PROs, включая ОЗП, оценку боль, оценки по индексам BASDAI, HAQ, RAPID-3, FACIT-F, DLQI. MCID по PsAID-12 было достигнуто у большинства больных. Положительная динамика наблюдается уже после 3 месяцев лечения.

Ключевые слова: псориатический артрит, качество жизни, связанное со здоровьем, PROs, PsAID-12, тофацитиниб

Для цитирования: Воробьева ЛД, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Насонов ЕЛ. Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):334–340.

IMPACT OF TOFACITINIB ON PATIENT-REPORTED OUTCOMES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS. DATA FROM THE REAL CLINICAL PRACTICE

Lyubov D. Vorobyeva¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Elena Yu. Loginova¹, Yulia L. Korsakova¹, Elena E. Gubar¹,
Evgeny L. Nasonov^{1,2}

Objective — to study the effect of tofacitinib (TOFA) on Patient-Reported Outcomes (PROs) in psoriatic arthritis (PsA) patients (pts) activity in real clinical practice.

Material and methods. Included 41 patients, predominantly men (58.9%), with a reliable diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) according to the CASPAR criteria (2006), and signed informed consent to participate in the study. Mean age — 43.0±10.1 years, PsA duration — 18.6±10.4 years, psoriasis duration — 7.7±7.1 years, disease activity according to DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) — 44.2±17. At the initial visit, after 3 and 6 months, all patients underwent a standard rheumatological examination. The tender joint number (TJN) out of 68, the swollen joints number (SJN) out of 66 were evaluated, the DAPSA index was calculated, C-reactive protein (CRP, mg/dL), ESR (mm/h), patients with enthesitis and dactylitis in %. The prevalence and severity of psoriasis was determined by BSA (Body Surface Area). Among PROs, the severity of joint pain and disease activity were assessed according to the patient's opinion of patient global assessment (PtGA) and pain using the visual analogue scale VAS (0–100 mm, respectively), HAQ, RAPID-3, DLQI, PsAID-12. All patients included in the study were prescribed TOFA 5 mg twice a day, followed by a possible increase in the dose to 10 mg twice a day. Also, after 3 and 6 months from the start of therapy, the PASS index (Patient-Acceptable Symptom State) was evaluated, i. e. symptom score below which the patient considers himself healthy, which corresponds to a total PsAID-12 score < 4 points and minimal clinically significant improvement (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease — change in total PsAID-12 by 3 points).

Results. In the whole group, DAPSA was 44.2 ± 17.1 , most patients (87.8%) had high PsA activity. By month 3/6 of follow-up, DAPSA significantly decreased to $15.2 \pm 12.4/11.8 \pm 9.4$ (for all $p < 0.0001$). By month 3/6 of TOFA therapy, there was a significant positive trend in all PROs (PtGA Pain, PtGA, BASDAI, HAQ, RAPID-3, FACIT-F, DLQI). Prior to therapy, PsAID-12 was 5.18 ± 2.14 . By month 3/6, PsAID-12 significantly decreased to $2.07 \pm 1.65/1.68 \pm 1.48$ (for all $p < 0.0001$). By the 6th month of therapy, MCID was noted in 90.2% of patients. Prior to the start of therapy, PASS was observed in 25.6% of patients. By month 3/6, the number of patients achieving PASS significantly increased to 66.7/71.8%, respectively (for all $p < 0.0001$).

Conclusion. TOFA therapy for 6 months leads not only to a significant decrease in PsA activity, but also to an improvement in overall health according to the patient, assessed by PROs scales and questionnaires (PtGA Pain, PtGA, BASDAI, HAQ, RAPID-3, FACIT-F, DLQI). Dynamics of PsAID-12 shows the achievement of MCID in most patients. Positive dynamics is observed already by the 3rd month of treatment.

Key words: psoriatic arthritis, health-related quality of life, PROMs, PsAID-12, tofacitinib

For citation: Vorobyeva LD, Korotaeva TV, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Nasonov EL. Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):334–340 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-334-340

Псориатический артрит (ПсА) — это иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое наблюдается у 30% больных псориазом [1, 2]. ПсА не только поражает различные структуры опорно-двигательного аппарата, вызывая болевой синдром и функциональные нарушения, но и влияет на эмоциональную сферу, социальную адаптацию и трудоспособность пациентов [3].

Если для мониторинга активности и результатов терапии ПсА используют комплексные индексы, например, DAS28-СРБ (Disease Activity Score с учетом уровня С-реактивного белка), ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с учетом уровня СРБ), DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) [4], то для оценки влияния заболевания на различные аспекты жизни больного применяют шкалы и опросники, объединенные общим термином PROs (Patient Reported Outcomes или параметры оценки состояния здоровья по мнению пациента). Учитывая важность мнения пациента для оценки эффективности терапии, эксперты рекомендовали использовать PROs в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) [5].

К PROs относят боль, оценку активности заболевания пациентом (ОЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), HAQ (Health Assessment Questionnaire), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36), EQ-5D (Euro-Qol 5 Dimensions), DLQI (Dermatologic Life Quality Index) [6].

Европейский альянс ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) недавно разработал PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) — опросник для ПсА, который представлен в двух версиях: одна из них включает 12 (PsAID-12), другая — 9 вопросов. Вопросы касаются боли, псориаза, трудоспособности, личной, социальной и эмоциональной сферы пациентов [7]. PsAID-12 активно используется в РПКИ для оценки эффективности терапии в качестве вторичной конечной точки [8]. Надежность и конструктивная валидность данного опросника были изучены в нескольких странах. Показана корреляция PsAID-12 с активностью ПсА и PROs, с достижением минимальной активности заболевания (МАЗ) или ремиссии [9].

В 2022 г. была валидирована русскоязычная версия PsAID-12, показаны хорошие психометрические свойства данного опросника [10].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), синтетические

(сБПВП) и таргетные синтетические (тсБПВП) базисные противовоспалительные препараты, различные классы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы фактора некроза опухоли α (и-ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 12/23, ИЛ-17А, ИЛ-23. К тсБПВП относят ингибитор фосфодиэстеразы 4 апремиласт, ингибиторы янус-киназы (ЯК) тофацитиниб (ТОФА) и упадацитиниб (УПА), которые используют для лечения активного ПсА в случае неэффективности НПВП, сБПВП или ГИБП [11].

Эффективность и безопасность ТОФА у пациентов с ПсА была продемонстрирована ранее в двух РПКИ — OPAL (Oral Psoriatic Arthritis Trial) Broaden и OPAL Beyond [12, 13]. На фоне терапии ТОФА отмечалось не только снижение активности ПсА и выраженности боли, но и положительная динамика качества жизни по SF-36 и утомляемости по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue). Данные о влиянии ТОФА на PROs в реальной клинической практике ограничены.

Цель исследования — оценить влияние тофацитиниба на PROs у пациентов с активным псориатическим артритом в реальной клинической практике.

Материал и методы

Включен 41 пациент (мужчины/женщины — 58,9%/41,1%) с активным ПсА. Диагноз соответствовал критериям CASPAR (2006). Средний возраст пациентов составил $43,0 \pm 10,1$ года, средняя длительность ПсА — $18,6 \pm 10,4$ года, псориаза — $7,7 \pm 7,1$ года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом 15.03.2018. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. У 11 (26,8%) больных ранее отмечалась неэффективность и-ФНО- α , у большинства (87%) — неэффективность различных сБПВП, главным образом метотрексата (МТ). Всем больным назначали ТОФА по 5 мг два раза в сутки в течение 6 месяцев. 3 пациентам доза ТОФА повышалась до 10 мг два раза в сутки, что допускалось протоколом исследования.

До начала лечения, через 3 и 6 месяцев терапии всем больным проводили стандартное ревматологическое обследование. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, активность ПсА по индексу DAPSA. DAPSA > 28 соответствовал высокой, 15–28 — умеренной активности, 5–14 — низкой активности, 0–4 — ремиссии. Распространенность и тяжесть псориаза оценивали по BSA (Body Surface Area, %). Измеряли скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) и уровень СРБ (мг/л).

Определяли следующие PROs: выраженность боли и ОЗП по ВАШ0–100 мм; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASDAI 4 соответствовал высокой активности заболевания); функциональный статус по HAQ и RAPID-3 0–30 (RAPID-3 >12 баллов соответствовал высокой, 6,1–12,0 – умеренной, 3,1–6,0 – низкой активности ПсА, ≤3 – ремиссии); дерматологический индекс качества жизни (DLQI 0–30, где более высокое значение соответствует худшему качеству жизни пациента); утомляемость по FACIT-F 0–52 (FACIT-F от 35 до 52 свидетельствует об отсутствии утомляемости, 21–34 – о наличии утомляемости, 20 и менее – о выраженной утомляемости) [14–19].

Оценивали PsAID-12 – специфический для ПсА опросник, который состоит из 12 шкал: 1) боль; 2) поражение кожных покровов (псориаз); 3) утомляемость; 4) трудоспособность/досуг; 5) функциональный статус; 6) ощущение дискомфорта; 7) нарушение сна; 8) беспокойство, страх, неуверенность; 9) способность справляться с болезнью; 10) смущение, стыд; 11) социализация; 12) депрессия.

Каждая шкала оценивается от 0 до 10 баллов: чем выше значение, тем хуже качество жизни пациента. При вычислении суммарного счета PsAID-12 значения, полученные по отдельным шкалам, умножали на следующие коэффициенты: боль – на 3; поражение кожных покровов (псориаз), усталость, трудоспособность/досуг, функциональную способность, ощущение дискомфорта, нарушение сна – на 2; беспокойство, страх, неуверенность, способность справляться с болезнью, смущение, стыд, социализацию, депрессию – на 1. Далее результаты суммировали и делили на 20, получая итоговую оценку.

После 3 и 6 месяцев терапии определяли число пациентов, достигших состояния здоровья, приемлемого для пациента (PASS, Patient-Acceptable Symptom State), что соответствует PsAID-12 <4 баллов). Минимально значимым клиническим улучшением (MCID, Minimal Clinical Improvement Disease) считали изменение суммарного счета PsAID-12 на 3 балла на каждом визите [7, 20].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения показателей нормальному закону использовались коэффициенты асимметрии и эксцесса, а также критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении определялось среднее (М) и стандартное отклонение (σ). При распределении, отличном от нормального, определяли медиану (Ме) и [25-й; 75-й перцентили]. Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. При сравнении групп по количественным показателям применялся t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии в целом по группе DAPSA составил в среднем $44,2 \pm 17,1$; высокая активность ПсА наблюдалась у большинства (87,8%) пациентов. У всех больных выявлен высокий уровень боли и ОЗП (табл. 1), в большинстве случаев отмечались выраженные функциональные

нарушения по HAQ, высокая активность по BASDAI и RAPID-3, снижение качества жизни по DLQI и наличие утомляемости по FACIT-F, состояние здоровья большинства больных по PsAID-12 было для них неприемлемым. К 3-му месяцу терапии ТОФА отмечалось статистически значимое улучшение всех изучаемых параметров: так, отмечается значительное снижение ЧБС и ЧПС, снижение активности по DAPSA (у 97,5% отмечалась низкая активность); по данным опросника BASDAI низкая активность наблюдалась в 82,92% случаев; согласно опроснику RAPID-3 низкая активность и ремиссия наблюдались в 29,2% и 21,9% случаев соответственно; у 41,4% больных сохранялась умеренная активность заболевания; также отмечалось улучшение качества жизни согласно результатам опросников DLQI и PsAID-12; уменьшились проявления утомляемости по FACIT-F.

Таблица 1. Динамика показателей после 3 и 6 месяцев лечения ТОФА

Параметры	Исходно	3 месяца	6 месяцев
ЧБС 68, М±SD	18,1±9,8	6,3±6,9*	4,9±5,0**
ЧПС 66, М±SD	12,8±7,7	3,7±4,3*	2,5±4,0**
BSA (%), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [1; 5]	0,2 [0,1; 2]*	0,5 [0,1; 2]*
DAPSA, М±SD	44,2±17,1	15,2±12,4*	11,8±9,4**
СРБ (мг/л), М±SD	27,4±29,3	5,1±7,8*	6,2±11,6**
СОЭ (мм/ч), М±SD	32±25,5	14,8±16,3*	13,6±16,3**
BASDAI, М±SD	6,0±1,7	2,2±1,63*	1,77±1,42**
Боль (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	65 [50; 75]	20 [10; 30]*	18 [5; 30]*
ОЗП (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [50; 80]	23 [14; 35]*	20 [10; 30]**
PsAID-12, общий счет	5,18±2,14	2,07±1,65*	1,68±1,48**
PASS, %	25,6	66,7	71,8
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,625; 1,5]	0,5 [0,125; 0,875]*	0,5 [0; 0,875]**
DLQI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 12]	2 [0; 6]*	2 [0; 4]**
FACIT-F, Ме [25-й; 75-й перцентили]	29 [23; 38]	39,5 [31,5; 48]*	38 [32; 45]**
RAPID-3, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [13,3; 18,6]	6,5 [3,7; 9,1]*	5 [2,3; 8,3]**

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов из 68; ЧПС – число припухших суставов из 66; BSA – Body Surface Area; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ОЗП – оценка активности заболевания пациентом; PsAID-12 – Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12; PASS – состояние здоровья, приемлемое для пациента (Patient-Acceptable Symptom State); HAQ – Health Assessment Questionnaire; DLQI – Dermatologic Life Quality Index; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; RAPID-3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; * – различия между первым визитом и 3-м месяцем статистически значимы при $p < 0,001$; ** – различия между первым визитом и 6-м месяцем статистически значимы при $p < 0,0001$

После 6 месяцев лечения ремиссия была достигнута у 26,8% больных (табл. 2). К этому сроку наблюдения боль, ОЗП, оценки по BASDAI, HAQ, PsAID-12, RAPID-3 продолжали статистически значимо улучшаться по сравнению с исходными значениями (см. табл. 1). BASDAI<4 отмечен у 85,3% больных. Значения DLQI и FACIT-F по сравнению с предыдущим обследованием (после 3 месяцев терапии) существенно не изменились.

Динамика отдельных шкал PsAID-12 представлена на рисунке 1. До начала терапии ТОФА выявлены следующие значения шкал опросника PsAID-12: боль – $18,50 \pm 7,42$; поражение кожных покровов (псориаз) – $7,75 \pm 6,29$; усталость – $11,60 \pm 4,97$; трудоспособность/досуг – $10,5 \pm 5,29$; функциональная способность – $11,30 \pm 4,82$; ощущение дискомфорта – $10,60 \pm 5,43$; нарушение сна – $8,20 \pm 5,86$; беспокойство, страх, неуверенность – $4,05 \pm 3,37$; способность справиться с болезнью – $5,08 \pm 2,98$; смущение, стыд – $3,16 \pm 3,16$; социализация – $3,77 \pm 3,36$; депрессия – $3,69 \pm 2,69$. Можно видеть, что основные изменения отмечались по шкалам, отражающим физическое функционирование больных; эмоциональные нарушения, связанные с заболеванием, отмечались значительно реже. На фоне терапии ТОФА к 3-му и 6-му месяцам статистически значимое улучшение отмечалось по всем шкалам PsAID-12 (для всех – $p < 0,0001$; рис. 1).

MCID к 6-му месяцу терапии достигли 90,2% пациентов. До начала терапии ТОФА PASS отмечалось в 25,6% случаев. Через 3 и 6 месяцев лечения число пациентов, имевших PASS, статистически значимо возросло до 66,7 и 71,8% соответственно ($p < 0,0001$).

Таблица 2. Динамика активности по DAPSA, RAPID-3, BASDAI после 3 и 6 месяцев терапии, n (%)

Параметры	Исходно	3 месяца	6 месяцев
DAPSA			
Ремиссия (0–4 балла)	–	–	11 (26,8)
Низкая активность (5–14 балла)	–	40 (97,5)	15 (36,5)
Умеренная активность (15–28 балла)	5 (12,1)	1 (2,4)	13 (31,7)
Высокая активность (29 баллов и выше)	36 (87,8)	–	2 (4,8)
RAPID-3			
Ремиссия (≤ 3 баллов)	1 (2,4)	12 (29,4)	21 (51,2)
Низкая активность (3,1–6,0 баллов)	1 (2,4)	9 (21,9)	9 (21,9)
Умеренная активность (6,1–12,0 баллов)	7 (17,07)	17 (41,4)	11 (26,8)
Высокая активность (13 баллов и более)	32 (78,0)	3 (7,3)	–
BASDAI			
BASDAI ≤ 4	4 (9,8)	34 (82,9)	35 (85,3)
BASDAI > 4	37 (90,2)	7 (17,0)	6 (14,6)

Примечание: DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; RAPID-3 – Routine Assessment of Patient Index Data 3; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index



Рис. 1. Шкалы опросника PsAID12 исходно, через 3 и 6 месяцев терапии ТОФА

Обсуждение

В последние годы возможности лечения иммуно-спалительных ревматических заболеваний, в число которых входит ПсА, значительно расширились, в том числе и в результате появления нового класса лекарственных средств – ингибиторов JAK, к которым относятся ТОФА и УПА. Основным механизмом действия этих препаратов является обратимая ингибция различных изоформ JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2)). Известно, что ТОФА блокирует JAK1/JAK3; УПА – JAK1>JAK2, JAK3. При ПсА ингибиторы JAK (ТОФА и УПА) обладают сходной эффективностью с ГИБП, в частности с моноклональными антителами к ФНО-α [21]. ТОФА первым зарегистрирован в Российской Федерации для лечения активного ПсА и, как и другие ингибиторы JAK, обладает рядом преимуществ, включая возможность применения при резистентном к терапии РА, в том числе при его труднолечимом варианте (D2T, difficult-to-treat). Препарат выпускается в удобной для применения таблетированной форме, эффективно воздействует на весь спектр клинических проявлений ПсА, включая артрит, энтезит, дактилит и PROs [12, 13, 22].

В российском наблюдательном исследовании, проводившемся в условиях реальной практики, куда были включены пациенты с ПсА, активность которого сохранялась, несмотря на лечение СБПВП, главным образом метотрексатом или ГИБП, показана способность ТОФА уменьшать не только активность заболевания, но и выраженность выявлявшегося при МРТ активного сакроилиита (СИ), дактилита и улучшать трудоспособность пациентов, которая оценивалась по опроснику WPAI (Work Productivity and Activity Impairment), который относят к PROs [23, 24].

Наша работа посвящена оценке влияния ТОФА главным образом на PROs и является субанализом исследования, выполненного в реальной практике, опубликованного ранее [25].

По нашим данным, положительная динамика боли, ОЗП, утомляемости по FACIT-F, улучшение функционального статуса и качества жизни (HAQ, DLQI, RAPID-3,

PsAID-12) отмечались уже через 3 месяца после назначения ТОФА в дозе 10 мг в сутки. Это совпадает с результатами V. Strand и соавт. [26], которые отдельно проанализировали динамику некоторых PROs у пациентов, включенных в РПКИ OPAL Broaden ($n=422$). Кроме того, на фоне терапии ТОФА наблюдалось улучшение ментального и физического компонентов опросника SF-36, а также EQ-5D-3L и ASQoL (опросника качества жизни, разработанного для АС, который мы в своем исследовании не использовали).

В нашей работе после 3 месяцев терапии отмечалась положительная динамика BASDAI, который отражает не только активность спондилита, но и наличие некоторых функциональных нарушений, связанных с поражением позвоночника. Интересно, что BASDAI в нашей когорте больных снижался одновременно с уменьшением боли, ОЗП, улучшением функционального статуса и качества жизни. Несмотря на то что оценка эффективности ТОФА при ПсА с аксиальным поражением в рамках РПКИ пока не проводилась, ранее [23] мы впервые представили сообщение об уменьшении числа пациентов с активным, по данным МРТ, СИ на фоне терапии ТОФА. Действительно, применение ингибиторов JAK для лечения активного аксиального ПсА и АС является новым направлением в терапии этих заболеваний.

Недавно опубликованы результаты РПКИ применения ТОФА у больных АС, не ответивших главным образом на терапию ≥ 2 НПВП, с BASDAI ≥ 4 , оценке выраженности боли в спине по 2-му вопросу BASDAI ≥ 4 . Показано, что в группе ТОФА первичная конечная точка (20%-е улучшение по критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS20, Assessment of SpondyloArthritis International Society) достигнута уже к 16-й неделе в отличие от группы плацебо. Также положительная динамика была отмечена и по вторичным конечным точкам, которые включали параметры клинической активности [27].

L. Wang и соавт. [28] провели сравнительный анализ объединенных данных по эффективности различных ингибиторов JAK, включая ТОФА ($n=1890$), филготиниб ($n=454$) и УПА ($n=87$) у пациентов с АС и ПсА после 3 месяцев терапии. Показано, что у всех больных статистически значимо улучшаются все PROs (EQ-5D, ASQoL, HAQ-DI, утомляемость). Отмечено, что ингибиторы JAK показывают большую эффективность у больных ПсА, при этом повышение дозы ТОФА не увеличивало частоту нежелательных явлений в эти сроки лечения.

Нами продемонстрировано улучшение PROs, сопровождавшееся снижением активности ПсА по DAPSA. Это совпадает с результатами субанализа 2 РПКИ III фазы,

изучавших применение ТОФА при ПсА, — OPAL Broaden ($n=422$) и OPAL Beyond ($n=394$), — в которых была выявлена взаимосвязь между достижением минимальной активности ПсА, индексом активности ПсА (PASDAS, Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) и такими PROs, как утомляемость по FACIT-F, боль, EQ-5D-3L и HAQ [29].

В нашем исследовании мы проанализировали динамику не только суммарного счета PsAID-12, но и его отдельных шкал. В настоящее время PsAID-12 признают одним из инструментов для оценки эффективности различных вариантов терапии при ПсА.

Так, U. Kalyoncu и соавт. [30] показали снижение суммарного счета PsAID-12 на 3,5 балла за 12 месяцев терапии ингибиторами ФНО- α , что свидетельствует о достижении минимального клинически значимого улучшения по сравнению с исходным статусом. В нашем исследовании этот критерий по PsAID-12 был достигнут уже после 3 месяцев терапии. Кроме того, у больных ПсА мы впервые продемонстрировали положительную динамику отдельных шкал PsAID-12, особенно выраженности боли, уже после 3 месяцев терапии ТОФА.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало возможность использования PROs для мониторинга эффективности терапии в реальной клинической практике. Внедрение таких инструментов оценки активности и эффективности терапии требует дальнейшего их изучения, особенно с точки зрения достижения целей терапии ПсА — ремиссии и/или минимальной активности заболевания.

Прозрачность исследования

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.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных» (номер темы 1021051503111-9), утвержденной ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMr1505557
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: Epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii14-ii17. doi: 10.1136/ard.2004.032482
- Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1842-1846.
- Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite

- Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S64-S85. doi: 10.1002/acr.20577
5. Orbai AM, de Wit M, Mease PJ, Callis Duffin K, Elmamoun M, Tillett W, et al. Updating the psoriatic arthritis (PsA) core domain set: A report from the PsA workshop at OMERACT 2016. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1522-1528. doi: 10.3899/jrheum.160904
 6. Orbai AM, Ogdie A. Patient-reported outcomes in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):265-283. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.002
 7. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scivo R, et al.; EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: Elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1012-1019. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207
 8. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1147-1157. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219014
 9. Holland R, Højgaard P, Tillett W, Gossec L, de Wit M, Christensen R, et al. Evidence for psoriatic arthritis impact of disease (PsAID12) as core instrument to measure health-related quality of life in psoriatic arthritis: A systematic review of psychometric properties. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2020;5(1):12-22. doi: 10.1177/2475530319890832
 10. Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Трёмаскина ПО, Коротаева ТВ. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):188-194. [Vorobyeva LD, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Tremaskina PO, Korotaeva TV. Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):188-194 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-188-194
 11. Leung Y, Korotaeva T, Candia L, Juhl Pedersen S, Bautista-Molano W, Ruderman E, et al. AB0531 Therapies for peripheral joint involvement in psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):1297. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.900
 12. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
 13. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525-1536. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
 14. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):311-315. doi: 10.1002/art.20421
 15. Fernández-Sueiro JL, Willisch A, Pértiga-Díaz S, Tasende JA, Fernández-López JC, Villar NO, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(1):78-85. doi: 10.1002/acr.20017
 16. Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: Relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol*. 2011;38(11):2461-2465. doi: 10.3899/jrheum.110546
 17. Coates LC, Tillett W, Shaddick G, Pincus T, Kavanaugh A, Helliwell PS. Value of the Routine Assessment of Patient Index Data 3 in patients with psoriatic arthritis: Results from a tight-control clinical trial and an observational cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1198-1205. doi: 10.1002/acr.23460
 18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
 19. Chandran V, Bhella S, Schentag C, Gladman DD. Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):936-939. doi: 10.1136/ard.2006.065763
 20. Holland R, Tillett W, Korendowich E, Cavill C, Waldron N, Brooke M, et al. Validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire and its potential as a single-item outcome measure in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):343-347. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211996
 21. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
 22. Orbai AM, Mease PJ, Helliwell P, FitzGerald O, Bedaiwi M, Fleishaker D, et al. Efficacy of tofacitinib on dactylitis in individual digits in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):777-778. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.73
 23. Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ, Смирнов АВ, Глухова СИ, Коротаева ТВ. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134-140. [Gubar EE, Korsakova YuL, Loginova EYu, Smirnov AV, Glukhova SI, Korotaeva TV. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134-140 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140
 24. Gubar E, Korotaeva T, Korsakova Y, Loginova E, Glukhova S, Karpova P, et al. Association of active MRI-sacroiliitis with dactylitis and work productivity impairment in psoriatic arthritis patients. Positive Effects of tofacitinib treatment. Data from Clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):1162-1163. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1965
 25. Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Карпова ПЛ, Коротаева ТВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба у больных псориатическим артритом в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):268-275. [Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Karpova PL, Korotaeva TV. Efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):268-275 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-268-275
 26. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, Mease PJ, Gladman DD, Graham D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: Patient-reported outcomes from OPAL Broaden – a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *RMD Open*. 2019;5(1):e000806. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000806
 27. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
 28. Wang L, Ping X, Chen W, Xing W. Performance of Janus kinase inhibitors in psoriatic arthritis with axial involvement in indirect comparison with ankylosing spondylitis: A retrospective analysis from pooled data. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1725-1737. doi: 10.1007/s10067-020-05442-4

29. Coates LC, Bushmakina AG, Fitzgerald O, Gladman DD, Fallon L, Cappelleri JC, et al. Relationships between psoriatic arthritis composite measures of disease activity with patient-reported outcomes in phase 3 studies of tofacitinib. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):94. doi: 10.1186/s13075-021-02474-2
30. Kalyoncu U, Kiraz S, Bilgen SA, Karadag O, Akdogan A, Kilic L, et al. Change in PsAID-12 scores in patients continuing or discontinuing anti-TNF treatments in psoriatic arthritis: Results from the HUR-BIO biologic registry. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1187-1192. doi: 10.1007/s10067-019-04426-3

Воробьева Л.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>

Коротаяева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Логинава Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>

Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>

Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>