

Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования РЕМАРКА

Т.В. КОРОТАЕВА¹, Е.Ю. ЛОГИНОВА¹, Т.С. ГЕТИЯ¹, Е.Л. НАСОНОВ^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», лаборатория диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии института профессионального образования, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования – оценить эффективность применения стратегии «Лечение до достижения цели» – «*treat-to-target*» (T2T) при раннем периферическом псориатическом артрите (рПсА) спустя 1 год после начала лечения.

Материалы и методы. Наблюдали 44 больных (18 мужчин и 26 женщин) с рПсА, соответствующих критериям CASPAR, средний возраст $37,5 \pm 11,3$ года, в течение 12 мес терапии по принципам T2T. Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (MT) подкожно по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг/нед. Оценивали количество больных, достигших минимальной активности болезни (МАБ). Ответ на терапию оценивали по критериям ACR, при отсутствии ответа через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию MT по 20–25 мг/нед и адалимумабом (АДА) по 40 мг 1 раз в 2 нед. Общая длительность терапии составила 12 мес.

Результаты. После окончания лечения наблюдали значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности рПсА и функционального состояния больных. Ответ ACR 20/50/70 наблюдался в 88, 77 и 59% случаев соответственно. Ответ PASI 75 отмечен у 81% больных с общей площадью поражения кожных покровов псориазом (BSA) $\geq 3\%$. Установлено, что ведение больных рПсА по принципам T2T, которое подразумевает строгий контроль за активностью болезни и результатами лечения, является эффективной стратегией, позволяющей через 1 год достичь МАБ у 2/3 (65,9%) и ремиссии по DAS у 61,4% больных. Показано, что лечение в соответствии с данной стратегией обеспечивает эффективное подавление всех основных клинических проявлений рПсА: артрита, энтезита, дактилита. У 55% больных рПсА монотерапия MT в подкожной форме является эффективной.

Заключение. Предложенная стратегия лечения способствует улучшению функционального состояния больных рПсА и обеспечивает сопоставимые результаты как у чувствительных, так и у резистентных к монотерапии MT пациентов.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит, метотрексат, стратегия «лечение до достижения цели», минимальная активность заболевания, энтезит, дактилит.

Results of one-year treat-to-target strategy in early psoriatic arthritis: data of an open-label REMARCA study

T.V. KOROTAEVA¹, E.Yu. LOGINOVA¹, T.S. GETIYA¹, E.L. NASONOV^{1,2}

¹V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Department of Psoriatic arthritis, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Rheumatology, Moscow, Russia

Summary

Objectives: to study efficacy of treat-to-target (T2T) strategy in early peripheral psoriatic arthritis (EPsA) after one year of treatment.

Methods: 44 (M/F – 18/26) DMARD-naïve patients (pts) with active EPsA, according to the CASPAR criteria, mean age 37.5 ± 11.3 years, PsA duration 7 [4; 24] months, psoriasis duration 36 [12; 84] months, disease activity index (DAS) 3.78 [3.18; 4.67], DAS28 4.33 [3.67; 4.8] study were included. At the baseline and every other 3 months for total 12 months of therapy all pts underwent standard clinical examination, tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), patient pain VAS, patient/physicians global disease activity VAS, enthesitis by Leeds Enthesial Index (LEI)+Plantar Fascia (PF), dactylitis, Psoriasis Area Severity Index (PASI), body surface area (BSA), Health Assessment Questionnaire (HAQ), DAS, DAS28-C-RP, C-RP (mg/l). The dose of MTX s/c was escalated by 5 mg every 2 weeks from 10 mg/wk to appropriate dose 20-25 mg/wk according to the drug intolerance. If pts does not achieve the lower disease activity (LDA), MDA or remission after 3 months of MTX subcutaneous (s/c) mono-therapy, then combination therapy of MTX+Adalimumab (ADA) by standard regime was continued up to one year. At 12 months of therapy the proportion of pts who attained LDA by DAS/DAS28 or remission by DAS<1.6/DAS28-C-RP<2.6 or MDA, ACR20/50/70, PASI75 and dynamics of HAQ, LEI+PF, dactylitis were calculated. Mean±SD, Me [Q25; Q75], %, Friedman (Fr.) ANOVA, U-test, Wilcoxon test were performed. All $p < 0.05$ were considered to indicate statistical significance.

Results: At one year of treatment according to T2T strategy significant improvements disease activity and physical health function related to quality of life was seen. By 12 months of therapy remission by DAS and MDA was reached 61.4%/65.9% of pts accordingly. By 12 months of therapy ACR20/50/70 was seen in 88%/77%/59% of pts. In pts with BSA $\geq 3\%$ (n=16) at baseline psoriasis improvements by PASI75 was seen in 88% of pts. In 55% of active EPsA pts MTX (s/c) mono-therapy was an effective treatment.

Conclusions: One-year treatment according to T2T strategy significantly improves all PsA clinical domains - arthritis, dactylitis, enthesitis, skin psoriasis and quality of life despite of type of treatment. It seems that T2T is a useful strategy in EPsA but additional research concerning its implementation in real practice are needed.

Keywords: early psoriatic arthritis, methotrexate, treatment-to-target strategy, minimal disease activity, enthesitis, dactylitis.

АДА – адалимумаб
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала (в мм)
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГК – глюкокортикоиды
 ИР – индекс Ричи
 ЛНПК – латеральный надмышцелок плечевой кости
 МАБ – минимальная активность болезни
 ММБК – медиальный мышцелк бедренной кости
 МПАС – место прикрепления ахиллова сухожилия
 МТ – метотрексат
 ОБП – оценка выраженности боли в суставах пациентом
 ОЗВ – оценка активности заболевания врачом

ОЗП – оценка активности заболевания пациентом
 п/к – подкожно
 Пс – псориаз
 ПсА – псориатический артрит
 ПФ – подошвенная фасция
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
 рПсА – ранний периферический псориатический артрит
 СпА – спондилоартриты
 СРБ – С-реактивный белок
 ЧБС – число болезненных суставов
 ЧПС – число припухших суставов
 SD – стандартное отклонение
 Т2Т – (treat-to-target) лечение до достижения цели

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание костно-суставной системы, которое часто развивается у пациентов с кожным псориазом. ПсА характеризуется разнообразным поражением периферических суставов, аксиального скелета и сухожильно-связочного аппарата в виде энтезита и дактилита. В большинстве случаев при ПсА наблюдается полиартикулярное поражение с постепенным развитием деструкции суставов, в том числе и на ранней стадии [1].

В настоящее время зарегистрирован рост заболеваемости ПсА, при этом отмечена необходимость ранней диагностики и терапии заболевания, так как уже через 10 лет после установления диагноза socioeconomic статус пациентов значительно снижается, а расходы здравоохранения, связанные с их курацией, возрастают [2, 3]. Недавно получены данные, что ранняя диагностика и активное лечение ПсА ассоциируются с лучшими клиническими и функциональными исходами, а также повышают шанс достижения минимальной активности болезни (МАБ) [4, 5].

В последние годы парадигма терапии ПсА претерпела существенное изменение, что связано с внедрением новых высокоэффективных таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также с появлением новой стратегии ведения больных – «лечение до достижения цели» – «treat-to-target (T2T)», направленной на достижение ремиссии или МАБ. Если понятие «ремиссия» при ПсА продолжает обсуждаться, то термин «МАБ», сформулированный в 2010 г., широко принят и активно используется для оценки результатов лечения как в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так и в клинической практике [4, 6, 7].

Общие положения концепции T2T для спондилоартритов (СпА) и ПсА впервые представлены в 2012 г. Изложенный в ней принцип регулярной оценки результатов терапии и ее коррекции с интервалом в 3–6 мес положен в основу рекомендаций EULAR по лечению ПсА 2012 и 2015 гг. [8, 9]. В новых рекомендациях 2017 г. уточнены основополагающие принципы T2T, а в качестве целей терапии предложено рассматривать достижение не только МАБ, но и ремиссии по индексу активности DAPSA [10]. Предпосылкой к этому явились опубликованные результаты РКИ TICORA – первого исследования по оценке эффективности стратегии T2T при раннем ПсА (рПсА). Несмотря на то, что в РКИ пока-

зано преимущество строгого контроля за результатами лечения и изменения терапевтической тактики в зависимости от достижения или не достижения обозначенных целей по сравнению со стандартным подходом, актуальным остается практическое внедрение данной стратегии в повседневную практику ревматолога [11, 12]. В Российской Федерации принципы T2T при рПсА главным образом с поражением периферических суставов впервые применены в рамках наблюдательного открытого исследования РЕМАРКА [Российское Исследование Метотрексата и Биологической Терапии при Ранних Активных Артритах]. **Цель исследования** – оценить эффективность стратегии T2T при раннем периферическом ПсА через 1 год после начала лечения.

Материалы и методы

В исследование включено 44 больных (18 мужчин и 26 женщин) рПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст $37,5 \pm 11,3$ года, медиана длительности ПсА 7 [4; 24] мес, псориаза (Пс) – 36 [12; 84] мес. Больные ранее не получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП), им не проводилась локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК). Пациенты госпитализированы в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с апреля 2012 по май 2016 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании РЕМАРКА, протокол которого утвержден локальным этическим комитетом [13].

Больных наблюдали в течение 12 мес. Они обследовались перед началом лечения и затем каждые 3 мес. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 78, число припухших суставов (ЧПС) из 76, индекс Ричи (ИР), выполняли клиническую оценку состояния энтезисов с помощью индекса LEI [Leeds Enthesitis Index] по результатам исследования латерального надмышцелка плечевой кости (ЛНПК), медиального мышцелка бедренной кости (ММБК), места прикрепления ахиллова сухожилия (МПАС), а также дополнительно к LEI – место прикрепления подошвенной фасции (ПФ) к пяточной кости с двух сторон. При пальпации указанных областей определяли наличие или отсутствие болезненности по градации «да» – 1 балл или «нет» – 0 баллов. Максимальный счет энтезитов – 8 баллов. Оценивали число пальцев с дактилитом до начала лечения и через 1 год после начала терапии. Максимальный счет – 20.

Оценивали выраженность боли в суставах пациентом (ОБП) и активность заболевания, по мнению пациента

Сведения об авторах:

Лозникова Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с. лаб. диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита

Гетия Татьяна Сергеевна – врач-исследователь лаб. диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита

Насонов Евгений Львович – д.м.н., акад. РАН, научный руководитель ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Коротаяева Татьяна Викторовна – д.м.н., в.н.с., зав. лаб. диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита, тел.: +7(916)319-25-71; e-mail: tatianakorotayeva@gmail.com

(ОЗП) и врача (ОЗВ) с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм). Определяли функциональный индекс HAQ, а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и СОЭ (Westergren, мм/ч).

Активность ПсА оценивали по индексам DAS, DAS28, CDAI, SDAI.

$$DAS = 0,54 \times \sqrt{IP} + 0,065 \times (ЧПС) + 0,330 \times \ln(COЭ) + 0,0072 \times (OЗП) \quad (1);$$

пороговые значения: высокая активность – $DAS > 3,7$; умеренная активность – $2,4 \leq DAS \leq 3,7$; низкая активность – $1,6 \leq DAS < 2,4$; ремиссия – $DAS < 1,6$.

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС28} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times (OЗП) \quad (2);$$

пороговые значения: высокая активность – $DAS28 > 5,1$; умеренная активность – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая активность – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия – $DAS28 < 2,6$.

$$SDAI = ЧПС28 + ЧБС28 + OЗП \text{ (ВАШ, см)} + OЗВ \text{ (ВАШ, см)} + СРБ \text{ (мг/дл)};$$

пороговые значения: высокая активность – $SDAI > 26,1$; умеренная активность – $11,1 < SDAI \leq 26,0$; низкая активность – $SDAI \leq 3,4 - 11,0$; ремиссия – $0,0 - 3,3$.

$$CDAI = ЧПС28 + ЧБС28 + OЗП \text{ (ВАШ, см)} + OЗВ \text{ (ВАШ, см)};$$

пороговые значения: высокая активность – $22,1 - 76,0$; умеренная активность – $10,1 - 22,0$; низкая активность – $2,9 - 10,0$; ремиссия – $0,0 - 2,8$.

Тяжесть и площадь поражения кожи определяли по PASI (от 0 до 72 баллов) и BSA (от 0 до 100 %), считали, что $PASI < 5 / BSA < 5$ соответствует низкой активности Пс, $5 \leq PASI \leq 10 / 5 \leq BSA \leq 10$ – умеренной, $PASI > 10 / BSA > 10$ – высокой.

Общая схема и оценка эффекта лечения. Исходно всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ; методжект) подкожно (п/к) по 10 мг в неделю с повышением дозы на 5 мг каждые 2 нед до 20–25 мг в неделю. Оценивали количество больных, достигших низкой активности болезни (НАБ), ремиссии по DAS, DAS28 и МАБ.

Считали, что МАБ достигнута при наличии 5 из 7 следующих признаков: ЧПС ≤ 1 ; ЧБС ≤ 1 ; PASI ≤ 1 или BSA $\leq 3\%$; ОБП ≤ 15 мм; ОЗП ≤ 20 мм; HAQ $\leq 0,5$; не более 1 болезненного энтезиса [14].

Ответ на терапию оценивали по критериям ACR. При отсутствии НАБ, ремиссии по DAS28/DAS, а также МАБ через 3 мес пациентам назначали комбинированную терапию МТ по 20–25 мг/нед и адалимумабом (АДА) по 40 мг 1 раз в 2 нед. Общая длительность терапии составила 12 мес. При необходимости допускалось однократное внутрисуставное введение ГК (бетаметазон).

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Stat soft STATISTICA 10. При этом рассчитывали частоты качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану (Me), 25-й и 75-й перцентиль. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот менее 10). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона и двухфакторного дисперсионного анализа (factorial ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика всех оцениваемых показателей представлена в табл. 1. До начала лечения у всех пациентов с рПсА отмечался полиартрит умеренной или высокой активности, медианы соответствующих показателей составили: ЧБС 78 8,5 [5; 12,5], ЧПС 76 7,5 [6; 11,5], ЧБС 28 3 [1,5; 5], ЧПС 28 3 [2; 6], ОЗП 53,5 [48,5; 66,5] мм, ОЗВ 56 [47,5; 69] мм, DAS 3,78 [3,18; 4,67], DAS28 4,33 [3,67; 4,8], SDAI 21,91 [16,54; 25,81], CDAI 19,25 [13,25; 21,9], СРБ 16,6 [8,75;

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей активности рПсА на фоне лечения, Me [25-й; 75-й перцентиль]

Показатели	До лечения	Через 12 мес
ЧБС 28	3 [1,5; 5]	0 [0; 1,5]*
ЧБС 78	8,5 [5; 12,5]	1 [0; 2,5]*
ЧПС 28	3 [2; 6]	0 [0; 2]*
ЧПС 76	7,5 [6; 11,5]	0,5 [0; 3]*
ИР (боль)	13 [7; 24]	1 [0; 4]*
ИР (припухлость)	12,5 [9; 23]	0,5 [0; 4]*
ОЗП	53,5 [48,5; 66,5]	13,5 [6,5; 22,5]*
ОБП	54 [44; 67,5]	10,5 [1; 20]*
ОЗВ	56 [47,5; 69]	10 [5,5; 20]*
СОЭ (по Westergren)	19 [8,5; 32]	10 [6; 20]**
СРБ, мг/л	16,6 [8,75; 33,9]	2,1 [0,85; 6,4]*
SDAI	21,91 [16,54; 25,81]	4,19 [1,58; 8,97]*
CDAI	19,25 [13,25; 21,9]	3,6 [1,25; 8,3]*
DAS 28	4,33 [3,67; 4,8]	2,30 [1,51; 3,33]*
DAS	3,78 [3,18; 4,67]	1,35 [0,87; 2,30]*
HAQ	0,75 [0,56; 1,06]	0 [0; 0,25]*
PASI	6,6 [5; 9,7]	0 [0; 0]**
BSA	1,0 [0,5; 5,0]	0,16 [0; 1]*

* $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,05$ при сравнении параметров на старте и через год (Wilcoxon test).

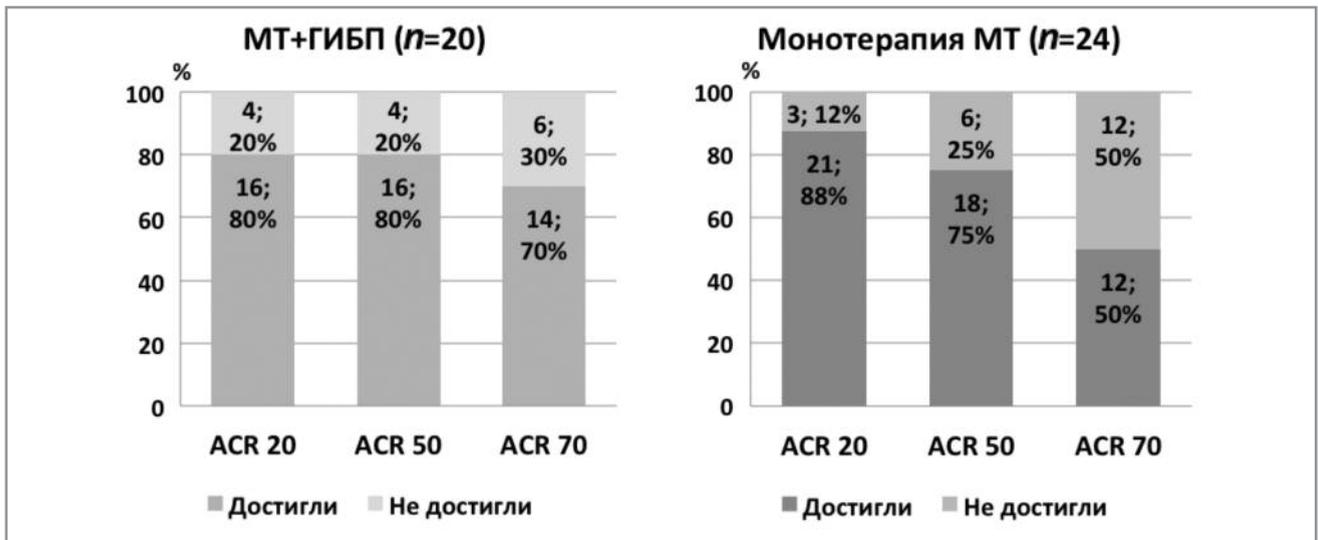


Рис. 1. Оценка эффективности по критериям ACR через 1 год от начала терапии в зависимости от лечения.

32,0] мг/л, СОЭ 19 [8,5; 33,9] мм/ч. Пациенты обследуемой группы характеризовались умеренно выраженными функциональными нарушениями и ограниченным псориатическим поражением кожи умеренной активности – медианы HAQ, BSA и PASI составили 0,75 [0,56; 1,06], 1,0 [0,5; 5,0] и 6,6 [5; 9,7] соответственно.

К концу 1 года наблюдения 24 пациента с рПсА продолжали монотерапию МТ, 20 пациентов – комбинированную терапию МТ и АДА. После 12 мес терапии наблюдали значимое улучшение всех клинико-лабораторных параметров активности рПсА и функционального состояния больных. Через 12 мес активность заболевания по DAS, DAS28, SDAI, CDAI медианы этих индексов значимо снижались и составили 2,06 [1,22; 3,3], 2,94 [1,3; 3,55], 4,19 [1,58; 8,97] и 3,6 [1,25; 8,3] соответственно (для всех сравнений $p < 0,05$). Индивидуальный анализ активности показал, что до начала терапии у 52,3% больных, включенных в исследование, наблюдалась высокая активность заболевания по DAS, а у 40,9 и 6,8% – соответственно умеренная и низкая. К концу 1 года лечения доля пациентов с низкой активностью по DAS значимо увеличилась до 20,5%, а с умеренной активностью – значимо снизилась до 11,4%. Ремиссия отмечена в большинстве случаев – у 61,4% больных. В то же время у 6,8% пациентов сохранялась высокая активность ПсА.

До начала лечения у большинства больных (70,5%) наблюдалась умеренная активность, а у 15,9% – высокая активность рПсА по DAS28. При этом у 13,6% пациентов отмечена ремиссия или низкая активность по DAS28 даже на момент включения в исследование, что связано с ограничениями применения данного индекса при ПсА. Через 1 год после начала терапии ремиссия и низкая активность рПсА по DAS28 наблюдались у 56,8 и у 11,4% пациентов соответственно.

Анализ ответа на терапию по критериям ACR показал, что через 1 год после начала лечения ответ 20% улучшение (ACR20) достигнуто у 84%, 50% (ACR50) – у 77%, а 70% (ACR70) – у 59% пациентов.

Сопоставление ответа по ACR в зависимости от лечения (монотерапия МТ или переход на комбинацию МТ+АДА) показало, что доли пациентов, у которых отмечен ответ в группах, сопоставимы и составили для ACR20 88 и 80%, а для ACR50 75 и 80% соответственно (рис. 1). Ответ ACR70 у больных, которым назначали ГИБП, встречался несколько чаще, чем в группе монотерапии МТ, –

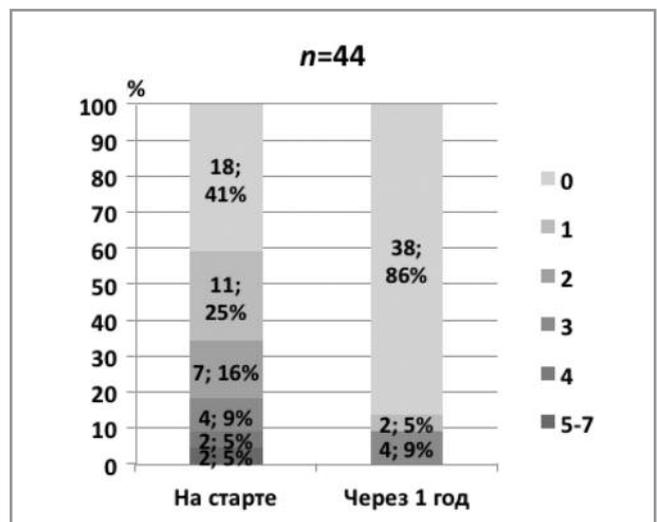


Рис. 2. Изменение количества пальцев с дактилитом на фоне лечения.

70 и 50% соответственно, но эти различия не достоверны (для всех $p > 0,05$).

МАБ. В целом через 1 год после начала терапии МАБ наблюдали у 65,9% больных с рПсА. Она достигнута у 62,5% больных, которым не требовалась коррекция терапии и в 70% случаев после назначения ГИБП (табл. 2).

Влияние на дактилит. Дактилит до начала исследования выявлен у 59% больных, при этом поражение одного пальца наблюдалось у 25%, 2 – у 16%, 3 – у 9%, 4 – у 5%, 5 и более – у 5% больных соответственно, доля больных без проявлений дактилита составила 41%. Клиническое обследование через 1 год после начала лечения показало, что количество пациентов без признаков дактилита возросло до 86% и оказалось значимо выше исходного значения ($p < 0,0001$; рис. 2). Также уменьшилось число пальцев с дактилитом – поражение одного пальца отмечено – у 5%, 2 – у 9% пациентов.

В начале исследования доля больных без признаков дактилита в группах монотерапии МТ и комбинированного лечения МТ+АДА значимо не различалась и составила 37,5 и 45,5% соответственно ($p = 0,76$). К 1 году лечения она

Таблица 2. Частота МАБ после 1 года терапии

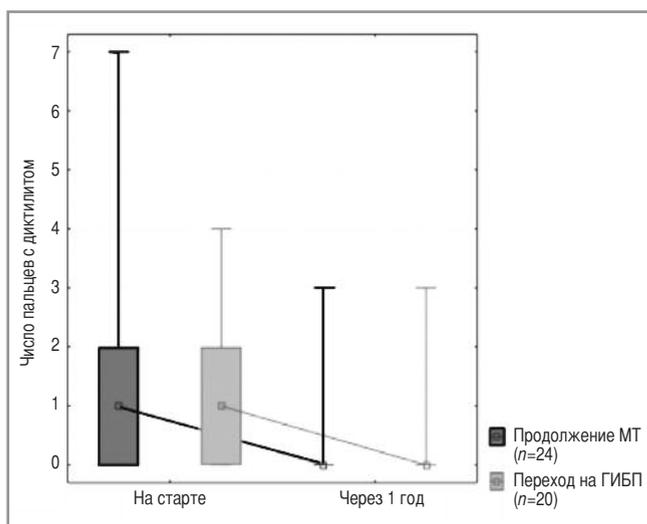
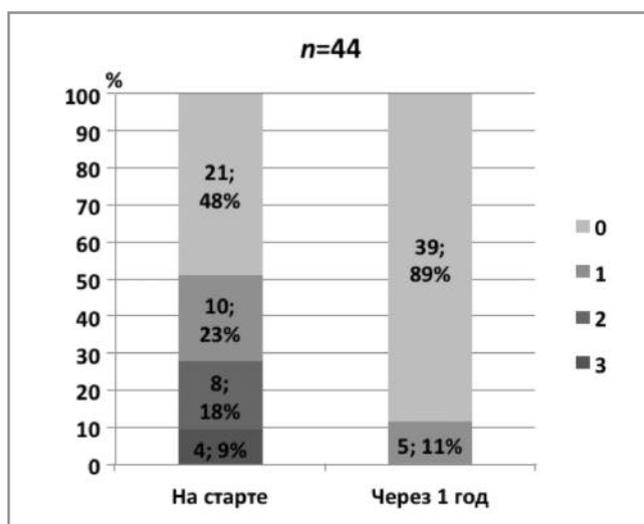
МАБ	Без смены терапии (n=24)		После назначения ГИБП (n=20)		Всего (n=44)	
	n	%	n	%	n	%
Не достигли	9	37,5	6	30,0	15	34,1
Достигли	15	62,5	14	70,0	29	65,9

Таблица 3. Распределение пациентов по числу пальцев с дактилитом в зависимости от схемы лечения

Число пальцев с дактилитом	Монотерапия МТ (n=24)				МТ+АДА (n=20)			
	на старте		через 1 год		на старте		через 1 год	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет	9	37,5	21	87,5*	9	45,0	17	85,0*
1	7	29,2	2	8,3	4	20,0	–	–
2	4	16,7	–	–	3	15,0	–	–
3	1	4,2	1	4,2	3	15,0	3	15,0
4	1	4,2	–	–	1	5,0	–	–
5	1	4,2	–	–	–	–	–	–
6	–	–	–	–	–	–	–	–
7	1	4,2	–	–	–	–	–	–

* $p < 0,05$ при сравнении с частотой на старте (chi-squared test).**Таблица 4. Распределение пациентов по числу энтезитов в зависимости от характера терапии**

Число пальцев с дактилитом	Монотерапия МТ (n=24)				МТ+ ГИБП (n=20)			
	на старте		через 1 год		на старте		через 1 год	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нет	13	54,2	21	87,5*	9	45	18	90*
1	5	20,8	3	12,5	5	25	2	10
2	5	20,8	–	–	3	15	–	–
3	1	4,2	–	–	3	15	–	–

* $p < 0,05$ при сравнении с частотой на старте (chi-squared test).**Рис. 3. Динамика медианы числа пальцев с дактилитом в зависимости от схемы лечения.****Рис. 4. Изменение числа энтезитов на фоне лечения.**

возросла и сопоставима в обеих группах, составив 88% на фоне монотерапии МТ ($p=0,0008$) и 85% при использовании МТ+ГИБП ($p=0,0187$; табл. 3, рис. 3).

Влияние на энтезит. Среди всех пациентов, включенных в исследование, энтезит выявлен в 52% случаев, при этом воспаление в одной точке отмечалось у 23%, в 2 – в 18% случаев, в 3 – у 9% больных (рис. 4). Признаки энтезита отсутствовали у 48% пациентов. Через 1 год доля пациентов без энтезитов статистически значимо возросла по

сравнению с началом наблюдения и составила 89% ($p < 0,0001$). При этом у 5 (11%) больных признаки воспаления энтезисов сохранялись только в одной точке.

Анализ влияния характера терапии на энтезит показал, что к концу 1 года количество пациентов без энтезита значимо увеличилось в обеих группах (табл. 4). Так, при продолжении монотерапии МТ оно возросло до 87,5% ($p=0,0243$), а на фоне комбинированной терапии – до 90% ($p=0,0057$). При этом значимых межгрупповых различий

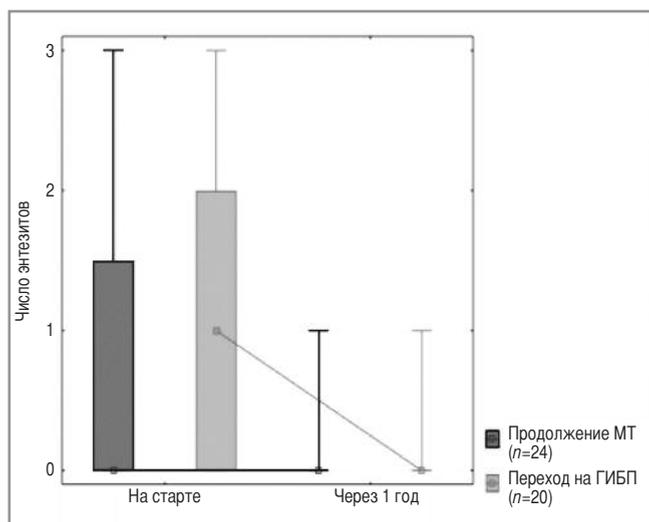


Рис. 5. Динамика медианы числа энтезитов на фоне терапии в течение 1 года в зависимости от схемы лечения.

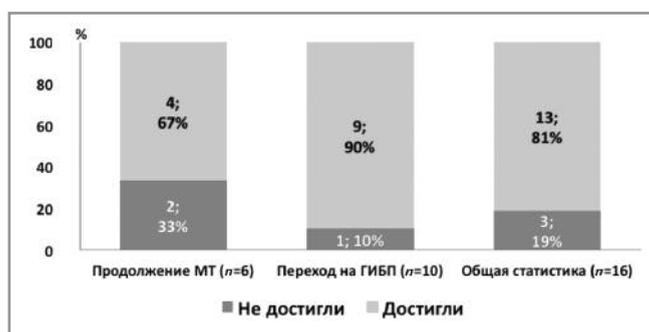


Рис. 6. Доля пациентов, достигших за год 75% улучшения по индексу PASI в зависимости от схемы терапии.

по данному показателю не выявлено как в начале наблюдения, так и через 1 год (рис. 5).

Влияние на псориатическое поражение кожи. Через 1 год после начала терапии 75% ответ по индексу PASI наблюдался у 81% пациентов с общей площадью поражения кожных покровов (BSA) $\geq 3\%$ (n=16; рис. 6). Этот ответ получен у 67% пациентов, которые продолжали прием МТ, и у 90% (n=10) получавших МТ+ГИБП, хотя значимых межгрупповых различий при этом не выявлено.

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с основными результатами открытого рандомизированного многоцентрового исследования TICOPA [The Tight Control in Psoriatic Arthritis] – первого РКИ по оценке эффективности стратегии строгого контроля по сравнению со стандартным подходом к терапии рПсА (длительность заболевания не более 2 лет). В рамках этой работы через 48 нед после начала наблюдения оценивался ответ на терапию по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) – улучшения на 20, 50 и 70% (ACR 20/50/70), динамика индекса активности Пс – улучшения PASI на 75% (PASI 75), дополнительно – динамика модифицированного индекса тяжести псориатического поражения ногтей Nail Psoriasis and Severity Index (mNAPSI), счета энтезитов и дактилитов, частота улучшения BASDAI на 50% и изменение модифицированного сче-

та Sharp/van der Heijde при традиционном и интенсивном лечении больных рПсА, не получавших ранее БПВП. Ответ ACR 20/50/70 в группе строгого контроля наблюдался у 62, 51 и 38% больных соответственно, а улучшение PASI на 75% – у 59% пациентов [11, 15].

В нашем исследовании после 1 года терапии ответ ACR 20/50/70 наблюдался чаще – в 88, 77 и 59% случаев соответственно. Ответ PASI 75 отмечен у 81% больных с общей площадью поражения кожных покровов Пс (BSA) $\geq 3\%$ (n=16).

Не исключено, что более благоприятный эффект в нашем исследовании связан с применением МТ в подкожной форме в дозе 20–25 мг/нед в течение не менее 12 нед, что, по некоторым данным, повышает биодоступность, эффективность и безопасность этой терапии [16]. Так, в когорте пациентов с ранним РА с длительностью заболевания до 1 года продемонстрировано преимущество подкожной формы введения МТ по сравнению с приемом МТ в таблетках как с точки зрения возможности более длительного лечения, так и с позиции эффективности, которую оценивали по DAS28 [17].

В исследовании В. Sheane и соавт. (2015) в рамках крупного регистра больных ПсА (более 600 человек) оценивалась доля пациентов, достигающих минимальной активности ПсА после 6 мес лечения МТ, главным образом, в таблетированной форме, что определялось по наличию по меньшей мере 5 из следующих 7 критериев: ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , PASI ≤ 1 , ОЗП (ВАШ, мм) ≤ 20 , ОБП по ВАШ, мм ≤ 15 , число энтезитов ≤ 1 . При этом МАБ достигли только 29 (17,4%) пациентов; 97 (58,1%) пациентов имели ЧПС ≤ 1 и 138 (82,6%) – PASI ≤ 1 . Авторами сделан вывод, что данный вид терапии редко позволяет достигать МАБ у больных ПсА с разной длительностью болезни в реальной практике, а также слабо воздействует на спондилит и дактилит [18].

В рамках РКИ TICOPA L. Coates и соавт. провели дополнительный анализ эффективности МТ. Из 206 пациентов, включенных в исследование, 188 получали МТ в течение первых 12 нед перорально, из них к 12-й неделе 175 больных достигли дозы 15 мг/нед, 122 – 20 мг/нед и 86 – 25 мг/нед. Из них только 5 человек использовали МТ в подкожной форме. Коррекция дозы (при необходимости) проводилась ежемесячно. Результаты лечения оценивали 1 раз в месяц, а при необходимости применяли комбинированную терапию БПВП. По результатам проведенного лечения ответ ACR20/50/70 спустя 12 нед получен у 40,8/18,8/8,6% больных соответственно. В целом по группе МАБ наблюдалась в 22,4%, у пациентов с олигоартритом несколько чаще – в 36,7% случаев. До начала терапии дактилит обнаружен у 31,5% (n=59) больных, а энтезит – у 78,7% (n=148). К 12-й неделе дактилит подвергся полному обратному развитию у 37 (62,7%) из 59 пациентов, а энтезит – у 43 (25,7%) из 148. При этом 27,2% пациентов достигли PASI 75 [15].

У 44 пациентов, включенных в настоящее исследование, дактилит выявлялся в 59,1% случаев, энтезит – в 52,3%. Через 1 год после начала терапии отмечено существенное снижение частоты этих признаков – дактилит и энтезит не определялись у 86,4 и у 88,6% пациентов соответственно. Интересно, что динамика этих внесуставных проявлений ПсА на фоне монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+АДА существенно не различалась, при этом у больных продолжавших монотерапию МТ дактилит и энтезит через год отсутствовали в 87,5% случаев. Необходимо отметить, что в нашем исследовании и в TICOPA оценка дактилита и энтезита производилась по разным критериям, что затрудняет сравнение полученных результатов.

В рамках нашего исследования монотерапию МТ продолжали почти половина пациентов, при этом МТ использовался в подкожной форме в дозе до 20–25 мг/нед. В РКИ ПСОРА монотерапию МТ получали 27% больных в группе строгого контроля и 63% в группе стандартного наблюдения. Значимо большее количество больных в группе строгого контроля получали комбинированную терапию БПВП (лефлуномид, сульфасалазин; 73 и 29%) и ГИБП 1-й и 2-й линии (39 и 7% соответственно). В сроки 12–48 нед от начала лечения у 72% больных достигнута МАБ как минимум однократно, у 56% больных – не менее двух раз, преимущественно в группе жесткого контроля [11]. По нашим данным, МАБ после 1 года терапии отмечена у 65,9% больных, при этом результаты монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ+АДА существенно не различались: МАБ зафиксирована в 62,5 и 70% случаев соответственно.

В целом полученные к настоящему времени данные, как и опубликованные нами ранее промежуточные результаты краткосрочного наблюдения (6 мес), свидетельствуют об эффективности стратегии Т2Т у больных рПСА с применением преимущественно ГИБП и МТ [13]. Наше исследование показало, что использование стратегии Т2Т оказывает положительное влияние на основные проявления рПСА и позволяет уже через 12 мес достичь МАБ и ремиссии по DAS у большинства больных. Применение такого подхода также обеспечивает уменьшение выраженности псориатических высыпаний по PASI и улучшение функциональных способностей больных.

Заключение

Результаты исследования показали, что:

- ведение больных рПСА по принципам Т2Т, подразумевающее строгий контроль за активностью болезни и результатами лечения, является эффективной стратегией, позволяющей через 1 год достичь МАБ у 2/3 (65,9%) и ремиссии по DAS у 61,4% больных;
- лечение по принципам Т2Т обеспечивает эффективное подавление всех основных клинических проявлений рПСА: артрита, энтезита, дактилита;
- у 55% больных рПСА монотерапия МТ в подкожной форме является эффективной;

– через 1 год после начала терапии применения стратегии Т2Т обеспечивает сопоставимые результаты как у чувствительных, так и у резистентных к монотерапии МТ больных рПСА;

– предложенная стратегия лечения способствует улучшению функционального состояния больных, нарушения которого обусловлены высокой активностью заболевания.

Анализ полученных результатов показывает, что уже на ранней стадии ПСА больные подразделяются на две группы: первая – те, кто отвечает на применение стандартного лечения (в нашем случае НПВП, МТ в достаточной дозе, в сочетании с локальным введением ГК), и вторая – пациенты, нуждающиеся в усилении терапии. Безусловно, необходимым представляется осуществление поиска биомаркеров – предикторов ответа на применение различных вариантов терапии ПСА. Учитывая высокую потребность в использовании высокоэффективных лекарственных средств в рамках стратегии Т2Т и их стоимость, необходимо проведение фармакоэкономического анализа применения данной стратегии не только в краткосрочной, но и долгосрочной перспективе с учетом влияния на качество жизни пациентов. Также в ближайшее время необходимо понять готовность практикующих врачей следовать общим принципам Т2Т в лечении рПСА.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы № 363 «Т2Т РЕМАРКА», утвержденной Ученым Советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Предварительные результаты исследования опубликованы в виде постерного доклада на Конгрессе EULAR 14–17 июня 2017 г., Мадрид, Испания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Helliwell PS, Ruderman E. Natural history, prognosis, and Socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015; 4: 581-591. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.004
2. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislason GH, Gottlieb AB, Coates LC, Jullien D, Gisondi P, Gladman DD, Skov L, Mallbris L. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210579
3. Kristensen LE, Jorgensen TD, Christensen R., Gudbergson H, Dreyer L, Ballegaard C, Jacobsen LTH, Strand V, Mease PJ, Kjellberg J. Societal costs and patients' experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017;0:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210579
4. Coates LC, Mease P, Kirshman B, McLeod LD, Mpofu S, Karyekar C, Gandhi K. Secukinumab improves minimal disease activity response rates in patients with active psoriatic arthritis: data from the randomized phase 3 study, Future 2. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2): 605. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-EULAR.3949
5. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Telemann A, Geijer M, Lindqvist UR. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2013; 73(2): 407-13
6. Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, Vitek P, Turkiewicz A, Khraishi M, FitzGerald O, Landewé R, de Longueville M, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti tumor necrosis factor exposure. *RMD Open*. 2015 Jun 25;1(1): e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119
7. Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of response to treatment, remission, and minimal disease activity in axial psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2016;43:918-23. doi:10.3899/jrheum.151404
8. Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: treat-to-target. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30 (Suppl 73):123-125.
9. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, Emery P, Landewé R, Oliver S, Aletaha D, Betteridge N, Braun J, Burmester G, Cañete JD, Damjanov N, FitzGerald O, Haglund E, Hel-

- liwell P, Kvien TK, Lories R, Luger T, Maccarone M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, McInnes IB, Olivieri I, Pavelka K, Schett G, Sieper J, van den Bosch F, Veale DJ, Wollenhaupt J, Zink A, van der Heijde D. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:499-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
10. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, Kavanaugh A, Landewé R, Mease P, Sieper J, Stamm T, Wit M, Aletaha D, Baraliakos X, Betteridge N, Bosch FVD, Coates LC, Emery P, Gensler LS, Gossec L, Helliwell P, Jongkees M, Kvien TK, Inman RD, McInnes IB, Maccarone M, Machado PM, Molto A, Ogdie A, Poddubnyy D, Ritchlin C, Rudwaleit M, Tanew A, Thio B, Veale D, Vlam K, Heijde DV. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2017; 0:1-15. doi: 10.1136/Ann Rheum Dis-2017-211734
11. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5
12. Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: How to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;4:640-643. doi: 10.1097/bor.0000000000000140
13. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Каратеев Д.Е., Глазков А.А., Насонов Е.Л. Стратегия «Лечение до достижения цели» при раннем псориатическом артрите (предварительные результаты исследования РЕМАРКА). *Науч-практич ревматол*. 2016;54 (Прил. 2): 71-75. [Korotaeva TV, Loginova EYu, Karateev DE, Glazkov AA, Nasonov EL. Treat-to-target strategy for early psoriatic arthritis (preliminary results of the REMARCA study). *Nauch-praktich Revmatol*. 2016;54 (Pril. 2): 71-75. (In Russ.)]. doi.org/10.14412/1995-4484-2014-376-380
14. Coates LC, Helliwell PS. Disease measurement – enthesitis, skin, nails, spine and dactylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24(5):659-70. doi: 10.1016/j.berh.2010.05.004
15. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis (TICOPA) study. *J Rheumatol*. 2016; 43(2):356-361. doi:10.3899/jrheum.150614
16. Bianchi G, Caporali R, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016; 33:369-378. doi: 10/1007/s12325-016-0295-8
17. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, Haraoui B, Hitchon CA, Keystone EC, Jamal S, Bykerk VP. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1003-1008. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
18. Sheane BJ, Thavaneswaran A, Gladman DD, Chandran V. Attainment of Minimal Disease Activity Using Methotrexate in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43 (9): 1718-1723. doi:10.3899/jrheum.160111

Поступила 29.01.18