

Первый опыт применения упадацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»)

В.Н. Амирджанова¹, А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Погожева¹, А.А. Баранов², В.И. Мазуров³, Р.Р. Самигуллина³, О.Н. Аношенкова⁴, Н.А. Лапкина², Т.Ю. Гринева⁵, Е.Л. Насонов^{1,6}, А.М. Лиля^{1,7}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁴Медицинский центр «Максимум здоровья» 634021, Российская Федерация, Томск, просп. Фрунзе, 172/3
⁵БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница» 160002, Российская Федерация, Вологда, ул. Лечебная, 17
⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
⁷ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Упадацитиниб (УПА) — ингибитор JAK — является новой терапевтической опцией, позволяющей пациентам с недостаточным эффектом терапии базисными противовоспалительными (БПВП) или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) достичь целей терапии ревматоидного артрита (РА). Несмотря на наличие убедительных данных международных рандомизированных клинических исследований, имеется недостаточно информации об эффективности и профиле безопасности УПА, качестве жизни больных, получающих препарат, в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости препарата УПА в дозе 15 мг/сут. у пациентов с ревматоидным артритом с умеренной и высокой активностью заболевания и оценка их качества жизни в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включен 41 больной с РА с недостаточным эффектом предшествующей терапии БПВП или ГИБП, сохраняющейся умеренной или высокой активностью заболевания, которой инициирована терапия УПА в 7 ревматологических центрах Российской Федерации. Для оценки активности заболевания использовались стандартные индексы: DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI.

Функциональная способность оценивалась по опроснику HAQ, качество жизни — по опроснику EQ-5D, активность заболевания по мнению пациента — по индексу RAPID-3. Для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства применялась шкала HADS.

Результаты. В течение первой недели приема препарата отмечалось выраженное снижение боли с 60 до 30 мм по визуальной аналоговой шкале, которое продолжалось к третьему месяцу терапии. Отмечалось статистически значимое уменьшение утренней скованности, числа болезненных и припухших суставов, оценки состояния здоровья врачом и пациентом, скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка ($p < 0,001$). Уменьшение активности заболевания отмечалось и по динамике индексов активности DAS28, SDAI, CDAI ($p < 0,001$). Целей терапии (ремиссии или низкой активности заболевания) к 3-му месяцу терапии по комбинированным индексам активности DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ достигли 44,8 и 63,4% пациентов соответственно, по индексу SDAI — 56,7%, по индексу CDAI — 25,9%. Выраженное улучшение функции суставов (70%-е улучшение) отметили 33,3% пациентов, популяционные показатели функционального состояния (HAQ $< 0,5$) имели 15,8% больных. Разница индекса HAQ к 3-му месяцу терапии по сравнению с показателем до лечения составила $-0,60$ балла. Качество жизни, оцененное пациентами по опроснику EQ-5D, улучшилось у 98,5% больных, причем 70%-е улучшение было отмечено более чем у трети из них (у 41,7%). Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций к 3-му месяцу терапии зарегистрировано не было, все пациенты продолжили лечение.

Выводы. Первые результаты применения УПА у больных РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии БПВП или ГИБП в реальной клинической практике свидетельствуют о его эффективности и безопасности, улучшении функционального состояния и качества жизни больных к 12-й неделе исследований.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, упадацитиниб, эффективность, качество жизни

Для цитирования: Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Баранов АА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, Аношенкова ОН, Лапкина НА, Гринева ТЮ, Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Первый опыт применения упадацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты многоцентрового проекта «РАКУРС»). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):571–577.

THE FIRST EXPERIENCE OF USING UPADACITINIB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE (RESULTS OF THE MULTICENTER PROJECT “RACURS”)

Vera N. Amirjanova¹, Andrey E. Karateev¹, Elena Y. Pogozheva¹, Andrey A. Baranov², Vadim I. Mazurov³, Ruzana R. Samigullina³, Olga N. Anoshenkova⁴, Natalia A. Lapkina², Tatiana Yu. Grineva⁵, Evgeny L. Nasonov^{1,6}, Alexander M. Lila^{1,7}

Upadacitinib (UPA), a JAK inhibitor, is a new therapeutic option that allows patients with insufficient response to therapy with basic anti-inflammatory drugs (DMARDs) or genetically engineered biological drugs (GEBDs) to achieve the goals of therapy for rheumatoid arthritis (RA). Despite the availability of convincing data from international randomized clinical trials, there is insufficient information about the efficacy and safety profile of UPA, the quality of life of patients receiving the drug in real clinical practice.

Aim of the study — to assess the efficacy and tolerability of the UPA drug at a dose of 15 mg/day in patients with rheumatoid arthritis with moderate and high disease activity and to assess their quality of life in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 41 patients with RA with insufficient effect of previous therapy with DMARDs or GEBDs, persisting moderate or high disease activity, who were initiated with UPA therapy in 7 rheumatological centers of the Russian Federation. To assess the activity of the disease, standard indices were used: DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI. Functional ability was assessed according to the HAQ questionnaire, quality of life — according to the EQ-5D questionnaire, the activity of the disease according to the patient's opinion —

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

⁴Medical Center «Maksimum zdorovya» 634021, Russian Federation, Tomsk, Frunze avenue, 172/3

⁵Vologda Regional Clinical Hospital 160002, Russian Federation, Vologda, Lechebnaya str., 17

⁶I.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

⁷Russian 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

Контакты:

Амирджанова Вера Николаевна,
amirver@yandex.ru

Contacts:

Vera Amirjanova,
amirver@yandex.ru

Поступила 22.08.2021

Принята 31.08.2021

according to the RAPID-3 index. The HADS scale was used to identify the states of depression, anxiety and emotional disorder.

Results. During the first week of taking the drug, there was a marked decrease in pain from 60 to 30 mm on a visual analogue scale, which lasted until the third month of therapy. There was a statistically significant decrease in morning stiffness, the number of painful and swollen joints, health assessments by the doctor and patient, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein ($p < 0.001$). A decrease in disease activity was also noted according to the dynamics of the activity indices DAS28, SDAI, CDAI ($p < 0.001$). The goals of therapy (remission or low disease activity) by the 3rd month of therapy according to the combined indices of activity DAS28-ESR and DAS28-CRP reached 44.8 and 63.4% of patients, respectively, according to the SDAI index – 56.7%, according to the CDAI index – 25.9%. A pronounced improvement in joint function (70% improvement according to the criteria of the American College of Rheumatology) was noted by 33.3% of patients, population indicators of functional state (HAQ ≤ 0.5) had 15.8% of patients. The difference in the HAQ index by the 3rd month of therapy compared to the indicator before treatment was –0.60 points. The quality of life, assessed by patients using the EQ-5D questionnaire, improved in 98.5% of patients, with a 70% improvement noted in more than a third of them (41.7%). The drug was well tolerated, no adverse reactions were registered by the 3rd month of therapy, all patients continued treatment.

Conclusions. The first results of the use of UPA in RA patients with insufficient efficacy of previous therapy with DMARDs or GEBDs in real clinical practice indicate its efficacy and safety, an improvement in the functional state and quality of life of patients by the 12th week of the study.

Key words: rheumatoid arthritis, upadacitinib, efficacy, quality of life

For citation: Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EY, Baranov AA, Mazurov VI, Samigullina RR, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Grineva TYu, Nasonov EL, Lila AM. 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

Ревматоидный артрит (РА) относится к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям неизвестной этиологии с развитием хронического эрозивного артрита и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидности, сокращению продолжительности и качества жизни (КЖ) пациентов [1]. Неотъемлемой частью стратегии «Лечение до достижения цели» в ведении пациентов с РА является достижение ремиссии или по крайней мере низкой активности заболевания [2]. Тем не менее у пациентов с РА, находящихся на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), ремиссия достигается лишь в 20–40% случаев, а следовательно, у большей части пациентов не наблюдается оптимальных исходов заболевания [3].

Расширение знаний о механизмах патогенеза РА стимулировало разработку широкого спектра новых синтетических таргетных базисных противовоспалительных препаратов [4, 5]. В этом ряду особое место занимают ингибиторы янус-киназ (JAK, Janus kinase) [6, 7], внедрение которых в клиническую практику существенно расширило возможности фармакотерапии РА. Наряду с тофацитинибом [8, 9] и барицитинибом [10, 11] в 2019 г. в Российской Федерации для лечения РА был зарегистрирован новый селективный ингибитор JAK 1-го типа – упадацитиниб (регистрационное удостоверение ЛП-005946 от 29.11.2019) [12, 13].

Его применение предоставило новые возможности для лучшего достижения целей терапии РА у пациентов с недостаточной эффективностью или непереносимостью БПВП и ГИБП. Упадацитиниб, 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.

По результатам клинической программы III фазы SELECT [14–20] УПА продемонстрировал высокий уровень эффективности как в комбинированной терапии с метотрексатом (МТ), так и в монотерапии у пациентов с РА независимо от клинических характеристик пациентов и предшествующей терапии. Профиль безопасности препарата при РА был изучен на основании обширной программы клинических исследований и в целом был сопоставим с профилем безопасности адалимумаба (АДА), но по сравнению с комбинированной терапией АДА+МТ для УПА выявлен улучшенный профиль «польза – риск». На основании этих данных можно предполагать, что УПА является новой терапевтической опцией, позволяющей большему числу пациентов достичь целей терапии РА. Несмотря на наличие убедительных данных международных клинических исследований программы SELECT, имеется недостаточно информации об эффективности и профиле безопасности УПА, а также о КЖ больных, получающих препарат, в реальной клинической практике. В связи с этим ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Ассоциацией ревматологов России был инициирован проект «Расширенный мультицентровой анализ данных эффективности и безопасности терапии УПА при РА в российской популяции» (РАКУРС).

Цель проекта «РАКУРС» – оценка эффективности и переносимости упадацитиниба в дозе 15 мг/сут. у пациентов с ревматоидным артритом с умеренной и высокой

активностью заболевания и оценка их качества жизни в реальной клинической практике.

Материал и методы

В российский проект «РАКУРС» были включены первые пациенты ($n=41$) с РА, которым инициирована терапия УПА в 7 ревматологических центрах Российской Федерации (Московская область, Санкт-Петербург, Ярославль, Смоленск, Курск, Вологда, Томск). Набор пациентов продолжается в настоящее время.

Критериями включения пациентов в проект являлись: возраст более 18 лет; подтвержденный диагноз РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2010; умеренная или высокая активность РА по индексу DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints); непереносимость либо неэффективность предшествующей терапии МТ, другими БПВП или ГИБП в течение не менее 6 месяцев; согласие пациента на участие в исследовании (подписанное информированное согласие). Критериями исключения пациентов были: планирование беременности и периода грудного вскармливания; наличие активной тяжелой инфекции, включая локализованные инфекции; наличие противопоказаний для инициации терапии УПА.

Терапия УПА назначалась в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата, решением лечащего врача и комиссии по применению ГИБП.

В ходе наблюдения проводился сбор данных анамнеза, данных о предшествующей терапии и сопутствующих заболеваниях. При инициации терапии учитывались сведения об отсутствии туберкулеза, проводилось ПЦР-тестирование на COVID-19 (не более чем через 5 дней от инициации терапии). Отмечалась терапия БПВП, глюкокортикоидами (ГК), ГИБП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). 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 показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ; по Вестергрену), С-реактивного белка (СРБ; мг/л и мг/дл). Проводились общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализ мочи. При инициации терапии проводились рентгенография грудной клетки (или компьютерная томография) и электрокардиография. В течение первого месяца терапии пациенты заполняли дневник с ежедневной оценкой боли, общего состояния здоровья, скованности, усталости по ВАШ, оценивали необходимость дополнительного приема НПВП.

Для оценки активности заболевания использовались стандартные индексы DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI (Simplified Disease Activity Index, упрощенный индекс активности болезни), CDAI (Clinical Disease Activity Index, клинический индекс активности болезни). Функциональная способность оценивалась по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire, опросник оценки

здоровья), КЖ – по опроснику EQ-5D, активность заболевания по мнению пациента – по индексу RAPID-3.

Для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [21, 22]. Проводился отдельный подсчет баллов по вопросам, оценивающим уровень депрессии, и по вопросам оценки степени тревоги. 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, при результате от 11 баллов и выше выявлялись клинически выраженные симптомы депрессии или тревоги.

Оценка эффективности терапии проводилась по динамике индексов активности заболевания у 30 больных через 3 месяца применения УПА. 11 пациентов не закончили исследование к 12-й неделе терапии и не были включены в оценку ее эффективности на этом этапе исследования.

Подсчитывался процент больных, достигших ремиссии или низкой активности заболевания, по индексам DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ: <2,6 балла – ремиссия; ≤3,2 балла – низкая активность заболевания; >3,2 и ≤5,1 балла – умеренная активность заболевания; >5,1 балла – высокая активность заболевания. Оценка по индексу SDAI ≤3,3 балла соответствовала ремиссии; ≤11 баллов – низкой активности заболевания; >11 и ≤26 баллов – умеренной активности заболевания; >26 баллов – высокой активности заболевания. Оценка по индексу CDAI ≤2,8 балла соответствовала ремиссии; ≤10 баллов – низкой активности заболевания; >10 и ≤22 баллов – умеренной активности заболевания; >22 баллов – высокой активности заболевания.

Минимальными клинически значимыми изменениями функционального состояния больных по индексу HAQ считались изменения более –0,22 балла. Рассчитывался процент больных с популяционным значением HAQ ≤0,5 балла.

Заполнение индивидуальных электронных регистрационных карт пациентов (РЕГИСТРА) проводилось с использованием функционала Медицинской Online-платформы ROSMED.INFO. Значения индексов активности (DAS28, CDAI, SDAI) подсчитывалось системой автоматически.

Статистические методы

Статистическая обработка материала выполнена с использованием приложения Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) и пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов (91%) были женского пола, с длительностью заболевания $11,5 \pm 8,2$ года и II и III рентгенологическими стадиями. У 27% больных были выявлены внесуставные проявления заболевания в виде системного остеопороза, ревматоидных узелков, полинейропатии. В 36% случаев имелись генерализованная слабость, субфебрилитет, потеря веса на 5 кг за последние

6 месяцев. Возраст пациентов при инициации терапии составил 53,1 года (от 25 до 74 лет), индекс массы тела – 26,55 (от 18 до 33). Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (96,6%) и антителам к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП) (75,9%).

Практически все пациенты (86,2%) имели коморбидную патологию: преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (21 случай), артериальная гипертензия (17 случаев), заболевания печени и желчного пузыря (13 случаев), сахарный диабет (6 случаев). Одно сопутствующее заболевание имели 13 пациентов, два и три сопутствующих заболевания – по 8 пациентов, четыре сопутствующих заболевания – 5 пациентов. 27,3% пациентов было ранее проведено эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов.

Несмотря на имеющиеся рекомендации по вакцинации пациентов с РА, только 27,5% пациентов были вакцинированы от гриппа (2 пациента), пневмококка (6 пациентов) и COVID-19 (1 пациент). Новую коронавирусную инфекцию в легкой форме перенесли 2 пациентки, находящиеся на терапии МТ и ГК.

За все время болезни большинство больных (82,8%) получали МТ. 34,5% пациентов получали таблетированную форму в средней дозе 11,3±3,8 мг/нед.; длительность приема составила 61,2 месяца. Подкожную форму МТ получали 48,3% больных; доза препарата при подкожном введении была статистически значимо выше по сравнению с таблетированными формами МТ – 19,9±4,4 мг/нед. ($p<0,01$); длительность приема в среднем составила 48,4 месяца. Лефлуноמיד при недостаточной эффективности МТ, невозможности повышения его дозы из-за неблагоприятных реакций или плохой переносимости получали за все время болезни 6 (14,5%) больных; средняя продолжительность лечения составила 28,8 месяца. Комбинированную терапию МТ и сульфасалазином получали 2,7% больных.

В связи с высокой активностью заболевания 62% больных назначались ГК, перед инициацией терапии УПА 55,2% пациентов находились на кортикостероидной терапии (средняя доза – 6,9±2,5 мг/сут. в пересчете на преднизолон). У всех пациентов была необходимость в приеме

НПВП: 34,5% получали целекоксиб, 48,3% – нимесулид, 17,2% – другие НПВП на постоянной основе.

ГИБП до назначения УПА получали 29 (70,7%) больных: в основном (41,4% пациентов) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол. 37,9% пациентов получали ритуксимаб; 13,8% – ингибиторы рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб, левилимаб), 6,9% – абатацепт. Длительность применения ГИБП была различной (табл. 1)

Несмотря на то, что длительность применения тоцилизумаба была наибольшей (от 38 до 126 месяцев), число пациентов, получающих ингибиторы рецепторов ИЛ-6, было небольшим (3 человека). В большинстве случаев назначался ритуксимаб (11 пациентов, в среднем – 2 курса терапии) и ингибиторы ФНО- α (12 пациентов). Среди ингибиторов ФНО- α длительность терапии этанерцептом была сравнимой с применением инфликсимаба (36 и 31 месяц соответственно); адалимумаб пациенты получали в среднем в течение 24 месяцев, голимумаб – в течение 12 месяцев.

Перед инициацией терапии УПА у пациентов отмечалась выраженная утренняя скованность – в среднем 51,9±33,7 мм по ВАШ, ее длительность составила 140,4±240,2 мин. О высокой или умеренной активности заболевания свидетельствовали высокие значения ЧБС (10,5±5,7) и ЧПС (6,8±4,1), низкий показатель ОСЗП (59,8±16,2) и высокие показатели СРБ (18,1±17,0 мг/л: минимум – 0,47 мг/л, максимум – 71 мг/л) и СОЭ по Вестергрену (27,8±17,5 мм/ч: минимум – 4 мм/ч, максимум – 79 мм/ч).

Средние значения индексов активности DAS28, CDAI, SDAI представлены в таблице 2. Следует отметить наличие у больных выраженной боли (в среднем 56,1±27,0 мм по ВАШ: минимум – 30 мм, максимум – 100 мм), которая существенно влияла на оценку общего состояния здоровья пациентов.

Функциональное состояние больных РА оценивалось по специфическому опроснику HAQ, его средние значения составили 1,4±0,9 балла, популяционных значений (0,5 балла и менее) не было ни у одного пациента.

Таблица 1. Длительность применения ГИБП у пациентов с ревматоидным артритом перед инициацией терапии УПА

Показатели	Название ГИБП								
	Абатацепт	Адалимумаб	Голимумаб	Инфликсимаб	Левелимаб	Ритуксимаб	Тоцилизумаб	Цертолизумаба пэгол	Этанерцепт
Число пациентов	2	1	1	8	1	11	3	1	1
Средняя продолжительность приема, мес.	10,5	24	12	31	14	7,5	86,7	7	36
Me	10,5	24	12	32,5	14	8	96	7	36
Min	10	24	12	2	14	2	38	7	36
Max	11	24	12	71	14	12	126	7	36

Примечание: Me – медиана

Таблица 2. Средние значения индексов активности ревматоидного артрита перед инициацией терапии УПА (n=41)

Показатели	Индексы активности			
	DAS28-CPB	DAS28-CO3	SDAI	CDAI
Среднее значение	5,4	5,2	41,4	23,3
Стандартное отклонение	1,1	1,0	23,4	9,0
Медиана	5,5	5,2	37,2	21,0
Минимум	3,1	2,9	9,0	8,0
Максимум	7,4	6,8	98	43,5

Таблица 3. Динамика состояния пациентов через 3 месяца терапии УПА (n=30)

Визиты	Длительность утренней скованности, мин	Выраженность утренней скованности (ВАШ)	ЧБС	ЧПС	ОСЗП (ВАШ)	ОСЗВ (ВАШ)	СОЭ	СРБ
Визит 1 (M±m)	130,2±259,0	49,7±37,3	9,6±5,4	6,1±3,8	59,0±16,0	55,0±12,8	29,9±19,3	18,8±18,5
Визит 2 (M±m)	22,9±37,5	15,0±25,0	3,8±3,3	2,0±2,5	28,3±12,9	27,1±12,5	16,7±10,4	6,1±9,9
p (t-критерий Вилкоксона)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002

Таблица 4. Динамика индексов активности через 3 месяца терапии УПА (n=30; p<0,001)

Визиты	Индексы активности			
	DAS28-COЭ	DAS28-СРБ	SDAI	CDAI
Визит 1 (M±m)	5,3±1,1	5,0±1,0	40,7±24,8	21,8±8,6
Визит 2 (M±m)	3,4±1,1	3,1±0,9	14,8±13,2	8,7±6,3

Общая оценка функции, боли и общего состояния здоровья осуществлялась по комбинированному индексу RAPID-3, в котором каждая шкала имела максимальное значение 10 баллов. Среднее значение функции у больных РА составило 4,0±2,1 балла, боли – 6,2±1,7 балла, общего состояния здоровья – 6,2±1,8 балла. Рассчитанное суммарное значение трех шкал, составляющих индекс RAPID-3, составило в среднем 16,1±4,4 балла, подтвердив, по мнению пациентов, наличие у них высокой активности заболевания (высокая активность РА по индексу RAPID-3 соответствует значениям ≥12 баллов).

Качество жизни больных РА оценивалось по общему опроснику EQ-5D, медиана составила 0,52 [–0,18; 0,8] при популяционной норме, равной 1,0. Только 2,5% пациентов считали свое КЖ близким к 1,0; 32,5% пациентов имели ограничения подвижности и наличие умеренной или сильной боли. У трети (32,5%) пациентов имелся индивидуальный идентификационный код 22222, констатирующий умеренные трудности при ходьбе, при мытье и одевании, затруднения в выполнении действий в повседневной жизни, умеренные боли и дискомфорт, тревогу и депрессию. Еще треть (32,5%) пациентов не были в состоянии самостоятельно умыться и одеться, заниматься привычной деятельностью, испытывали сильные боли и дискомфорт. Уровень тревоги по шкале HADS у больных РА в среднем составил 8,1±6,1 балла, что соответствовало субклинически выраженным симптомам тревоги. Уровень депрессии (6,8±5,4 балла) не превышал нормальных значений у большинства больных.

Анализ эффективности и безопасности терапии УПА в дозе 15 мг/сут. через 3 месяца был проведен у 30 пациентов. Все пациенты получали БПВП – метотрексат: таблетированный – 17,9% пациентов, подкожный – 43,7%; доза препарата составила от 15 до 25 мг/нед., причем доза подкожной формы была выше, чем таблетированной (14,3 и 17,2 мг/нед. соответственно). Пациенты с плохой переносимостью или недостаточной эффективностью МТ продолжали получать лефлуномид (23,1%) в дозе 20 мг/сут. или сульфасалазин (12,8%) в дозе 2000 мг/сут.; 1 (2,5%) пациентка оставалась на базисной терапии гидроксихлорохином. 9,5% пациентов продолжали прием ГК в средней дозе 6,7±2,4 мг/сут.

В течение первой недели приема препарата отмечалось выраженное снижение боли с 60 до 30 мм по ВАШ, которое продолжалось к 3-му месяцу терапии. Отмечалось статистически значимое (p<0,001) уменьшение утренней скованности, снижение ЧБС, ЧПС, ОСЗВ, ОСЗП, СОЭ и СРБ (табл. 3).

Статистически значимое уменьшение активности заболевания отмечалось и по динамике индексов активности DAS28, CDAI, SDAI (p<0,001) (табл. 4)

Целей терапии (ремиссия или низкая активность заболевания) к 3-му месяцу лечения по комбинированным индексам активности DAS28-COЭ и DAS28-СРБ достигли 44,8 и 63,4% пациентов соответственно, по индексу SDAI – 56,7%, по индексу CDAI – 25,9% (табл. 5).

Популяционных показателей функционального состояния (HAQ≤0,5 балла) достигли 15,8% больных, а выраженное улучшение функции суставов (70%-е улучшение) отметили 33,3% пациентов. Разница индекса HAQ к 3-му месяцу терапии по сравнению с показателями при инициации терапии УПА составила –0,60 балла. Качество жизни, оцененное пациентами по опроснику EQ-5D, улучшилось у 98,5% больных, причем 70%-е улучшение было отмечено более чем у трети из них (41,7%) (табл. 6).

Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций к 3-му месяцу терапии зарегистрировано не было, все пациенты продолжили лечение.

Обсуждение

Эффективность УПА при РА теоретически хорошо обоснована [23–26]. Данные, полученные в процессе широкомасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) в рамках программы SELECT, свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости

Таблица 5. Активность заболевания через 3 месяца терапии УПА

Индексы активности	Число пациентов	%
DAS28-COЭ		
<2,6 балла – ремиссия	8	27,6
≤3,2 балла – низкая активность	5	17,2
>3,2 и ≤5,1 балла – умеренная активность	14	48,3
>5,1 балла – высокая активность	2	6,9
DAS28-СРБ		
<2,6 балла – ремиссия	8	26,7
≤3,2 балла – низкая активность	11	36,7
>3,2 и ≤5,1 балла – умеренная активность	11	36,7
>5,1 балла – высокая активность	0	0,0
SDAI		
≤3,3 балла – ремиссия	2	6,7
≤11 баллов – низкая активность	15	50,0
>11 и ≤26 баллов – средняя активность	9	30,0
>26 баллов – высокая активность	4	13,3
CDAI		
≤2,8 балла – ремиссия	6	22,2
≤10 баллов – низкая активность	1	3,7
>10 и ≤22 баллов – средняя активность	11	40,7
>22 баллов – высокая активность	9	33,3

Таблица 6. Показатели функционального состояния и качества жизни больных через 3 месяца терапии УПА

Опросники	%
HAQ (дельта)	
$\Delta\text{HAQ} < -0,22$ балла – нет эффекта	22,3
$-0,22 \leq \Delta\text{HAQ} \leq -0,36$ – минимальный эффект (20%-е улучшение)	3,7
$-0,36 < \Delta\text{HAQ} < -0,80$ – удовлетворительный эффект (50%-е улучшение)	40,7
$\Delta\text{HAQ} \geq -0,80$ балла – выраженный эффект (70%-е улучшение)	33,3
EQ-5D (дельта)	
$\Delta\text{EQ-5D} < 0,10$ балла – нет эффекта	12,5
$0,10 \leq \Delta\text{EQ-5D} \leq 0,24$ – минимальный эффект	41,7
$0,24 < \Delta\text{EQ-5D} < 0,31$ – удовлетворительный эффект	5,1
$\Delta\text{EQ-5D} \geq 0,31$ балла – выраженный эффект	41,7

УПА у больных РА [14–20]. Однако несмотря на веские теоретические предпосылки и убедительные результаты РКИ о высокой эффективности и безопасности УПА, истинное место этого препарата в лечении РА может быть определено только в процессе его применения в реальной клинической практике [27].

В связи с этим в 7 ревматологических центрах Российской Федерации была проведена оценка эффективности и переносимости УПА, качества жизни пациентов с РА, имеющих высокую и умеренную активность заболевания и недостаточную эффективность терапии БПВП или ГИБП.

В целом пациенты, получающие препарат в клинической практике РФ, по своим клиническим характеристикам не отличались от больных с резистентностью к МТ или другим синтетическим БПВП, включенных в РКИ SELECT-COMPARE [28–30], по полу, возрасту, серопозитивности по ревматоидному фактору и АЦЦП, активности заболевания по DAS28-СРБ, предшествующей терапии МТ и ГК.

Отличиями пациентов, включенных в настоящее исследование, от пациентов, включенных в РКИ, являлись большая длительность заболевания ($11,5 \pm 8,2$ года против $7,3 \pm 7,89$ года для РКИ) и наличие коморбидной патологии у большинства (86,2%) больных. При оценке эффективности терапии УПА через 3 месяца приема препарата в реальной клинической практике нами показано статистически значимое уменьшение активности заболевания по динамике всех индексов активности (DAS28, SDAI, CDAI), существенное уменьшение длительности и выраженности утренней скованности и боли ($p < 0,001$). Ремиссии по ин-

дексу DAS28-СРБ удалось достичь 26,7% больных по сравнению с 29% больных в РКИ, что вполне сопоставимо. Целей терапии (ремиссия или низкая активность заболевания) в настоящем исследовании достигли 63,4% больных; у 36,7% активность заболевания оставалась умеренной; высокой активности не было ни у одного пациента.

В нашем исследовании динамика функционального состояния пациентов, оцененная по индексу HAQ, оказалась сопоставимой с показателями, полученными в РКИ SELECT-NEXT [31], через 12 недель терапии ($-0,61$ и $-0,60$ балла соответственно). Популяционных показателей функции (HAQ $\leq 0,5$ балла) достигли 15,8% больных, а выраженное улучшение функционального состояния (70%-е улучшение по критериям ACR) отметили 33,3% пациентов.

В связи с уменьшением активности заболевания, улучшением функционального состояния изменилось и КЖ, оцененное пациентами по опроснику EQ-5D: улучшение отметили 98,5% больных, причем значимое (70%-е) улучшение было более чем у трети из них (41,7%). Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций к 3-му месяцу терапии зарегистрировано не было, все пациенты продолжили лечение.

Таким образом, 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 неделе исследований.

Конфликт интересов

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

Прозрачность исследования

Исследование выполнялось в рамках фундаментальной темы ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» № АААА-А19-119021190148-3. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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 revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-237 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237
- 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. 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 revmatologiya = 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-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые воз-

- 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 revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2 019-8-16
8. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность тофациитиниба 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 revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
 9. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
 10. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-304-316
 11. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761-772. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4
 12. Serhal L, Edwards CJ. Upadacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):13-25. doi: 10.1080/1744666X.2019.1544892
 13. Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):779-787. doi: 10.1080/14397595.2020.1782049
 14. 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
 15. Mysler E, Lizarraga A. Phase III trials of JAK1 selective inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2021;60:17-23. doi: 10.1093/rheumatology/keaa823
 16. 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
 17. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, 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
 18. 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
 19. Strand V, Schiff M, Tundia N, Friedman A, Meerwein S, Pangan A, et al. Effects of upadacitinib on patient-reported out-
 - comes: 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
 20. Kapetanovic MC, Andersson M, Friedman A, Shaw T, Song Y, Aletaha D, et al. SAT0145 Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in MTX-naive 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
 21. Zigmund 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
 22. 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
 23. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
 24. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
 25. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Javadian M, Babaloo Z, Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol*. 2020;235(9):5903-5924. doi: 10.1002/jcp.29593
 26. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x
 27. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность упадацитиниба при ревматоидном артрите. *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 Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):532-543 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 28. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan A, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1511-1521. doi: 10.1056/NEJMoa2008250
 29. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): A placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3303-3313. doi: 10.1093/rheumatology/keaa084
 30. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454-1462. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
 31. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): A randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-2512. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2

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>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>

Аношенкова О.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6079-0353>

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399x>

Гринева Т.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4195-0662>

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

Ли́ла А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):571-577