ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA

ПЕРЕВОД

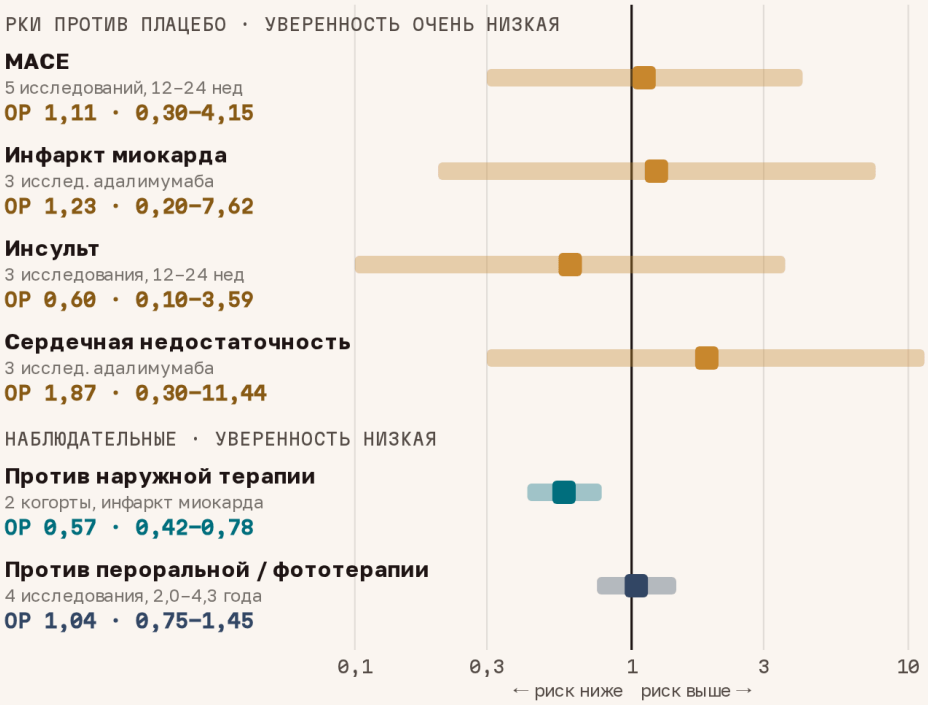
Ингибиторы фактора некроза опухоли и сердечно-сосудистые исходы у взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени: систематический обзор и метаанализ

27 октября 2026 • Mesa Rodríguez L.F., Zambrano Aristizábal A., Vega Padilla J.D.

МЕТААНАЛИЗ · AN BRAS DERMATOL · 14 ИССЛЕДОВАНИЙ

Вреда для сердца не видно, но интервалы настолько широки, что пользы тоже не доказано

Ингибиторы ФНО при бляшечном псориазе средней и тяжёлой степени: ОР сердечно-сосудистых исходов и их 95% ДИ, логарифмическая шкала.



6 из 1112 против 1 из 446
MACE в РКИ: ингибиторы ФНО против плацебо, 12–24 недели

3 из 972 против 0 из 529
Сердечная недостаточность: адалимумаб против плацебо, 16–26 недель

Кардиопротективный эффект не установлен.
Событий мало, наблюдение короткое; в РКИ уверенность по GRADE очень низкая.

ОРИГИНАЛ

Tumor necrosis factor inhibitors and cardiovascular outcomes in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis

Бразильские анналы дерматологии (Anais Brasileiros de Dermatologia). 2026;101(6):501473
www.anaisdedermatologia.org.br

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Поступила 2 апреля 2026 г.; принята к публикации 17 июня 2026 г.

Ключевые слова: адалимумаб; сердечно-сосудистые заболевания; этанерцепт; сердечная недостаточность; инфаркт миокарда; псориаз; инсульт.

Аннотация

Актуальность. Бляшечный псориаз средней и тяжёлой степени связан с персистирующим системным воспалением и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Цель. Оценить связь между терапией ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) и клиническими сердечно-сосудистыми исходами у взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени.

Методы. Авторы провели систематический обзор и метаанализ в соответствии с PRISMA 2020 и проспективно зарегистрировали протокол в PROSPERO (CRD420251270784). Критериям включения соответствовали рандомизированные контролируемые исследования и сравнительные наблюдательные исследования, в которых терапию ингибиторами ФНО сравнивали с плацебо, отсутствием применения ингибиторов ФНО, наружной терапией и/или фототерапией либо небиологической системной терапией. Изучаемыми исходами были крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE), инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, венозная тромбоэмболия и смертность от всех причин.

Результаты. Включено 14 исследований. По данным рандомизированных исследований терапия ингибиторами ФНО не была связана со значимыми различиями в риске MACE, инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности. При анализе наблюдательных исследований со стратификацией по терапии сравнения применение ингибиторов ФНО было связано с более низким объединённым риском зарегистрированных сердечно-сосудистых событий по сравнению с наружной терапией, но не по сравнению с пероральной терапией или фототерапией.

Ограничения исследования. Ограничения имеющихся доказательств включали короткую продолжительность наблюдения в рандомизированных исследованиях, малое число сердечно-сосудистых событий, широкие доверительные интервалы и косвенную оценку сердечно-сосудистых исходов, поскольку большинство исследований были направлены прежде всего на оценку дерматологической эффективности и общей безопасности, а не сердечно-сосудистых конечных точек.

Выводы. Применение ингибиторов ФНО не было связано с явным повышением риска крупных сердечно-сосудистых событий; по-видимому, эти препараты имеют приемлемый профиль сердечно-сосудистой безопасности в краткосрочной перспективе. Однако имеющиеся доказательства не позволяют сделать окончательный вывод о кардиопротективном эффекте; необходимы более крупные проспективные исследования с более длительным наблюдением.

☆ Исследование проведено в Университете Эль-Боске, Богота, Колумбия.

https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501473

Сведения об авторских правах и лицензии: См. оригинал.

Введение

Псориаз — хроническое иммунноопосредованное воспалительное заболевание, системные проявления которого не ограничиваются кожей.[1] Он связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных исходов, обусловленных атеросклерозом.[2] По-видимому, этот риск возрастает с увеличением тяжести заболевания; в качестве ключевого биологического механизма, лежащего в основе данной связи, рассматривают системное воспаление.[3] У пациентов с псориазом средней и тяжёлой степени ингибиторы ФНО остаются одним из вариантов биологической системной терапии.[1,4] Благодаря системному противовоспалительному действию эти препараты рассматривают как средства, потенциально способные изменять сердечно-сосудистый риск, помимо устранения кожных проявлений.[5] Однако современные данные о сердечно-сосудистых эффектах системной терапии псориаза остаются неоднородными.[6] В недавнем систематическом обзоре и метаанализе исследований при иммунноопосредованных воспалительных заболеваниях сообщалось о более низком риске MACE при применении ингибиторов ФНО по сравнению с традиционной системной небиологической терапией, в том числе в подгруппе пациентов с псориазом/псориатическим артритом.[7] В некоторых популяционных исследованиях отмечалась более низкая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получавших биологические препараты, включая ингибиторы ФНО, однако результаты других анализов были противоречивыми и зависели от терапии сравнения и дизайна исследования.[6,8] В связи с этим представляется обоснованным целенаправленное обобщение доказательств о связи между применением ингибиторов ФНО и клиническими сердечно-сосудистыми исходами у взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени.[2,8] Целью настоящего систематического обзора была оценка связи между применением ингибиторов ФНО и риском клинических сердечно-сосудистых исходов у взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени.

Методы

Дизайн исследования

Настоящий систематический обзор и метаанализ проведены в соответствии с положениями PRISMA 2020; протокол был проспективно зарегистрирован в PROSPERO под номером CRD420251270784.

Критерии включения и исключения

Авторы включали исследования с участием людей в возрасте 18 лет и старше с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени согласно определению, принятому в каждом исследовании. Допустимыми дизайнами были рандомизированные контролируемые исследования и сравнительные наблюдательные исследования, включая проспективные и ретроспективные когортные исследования и исследования случай–контроль. Изучаемым воздействием была терапия бляшечного псориаза у взрослых ингибиторами ФНО, включая адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол, в том числе их биоаналоги. Допустимыми вариантами сравнения были плацебо, отсутствие применения ингибиторов ФНО, наружная терапия и/или фототерапия и небиологическая системная терапия при условии, что в период оценки риска ингибиторы ФНО не применялись. Авторы исключали исследования без группы сравнения, педиатрические исследования, исследования, посвящённые исключительно другим формам псориаза, кроме бляшечного, если данные по бляшечному псориазу нельзя было извлечь отдельно, смешанные когорты с псориатическим артритом или другими иммунноопосредованными заболеваниями без отдельных оценок для псориаза, исследования, в которых применение ингибиторов ФНО нельзя было отделить от применения других классов биологических препаратов, описательные обзоры, редакционные статьи, комментарии, тезисы конференций с недостаточной информацией, а также исследования с дизайном, непригодным для оценки впервые возникающих сердечно-

сосудистых событий. Для обобщения данных исследования группировали по дизайну, исходу и категории терапии сравнения.

Источники информации и стратегия поиска

Поиск проводили в CENTRAL, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Ovid без ограничений по языку или дате публикации. Дополнительные исследования искали по ссылкам и путём ручного просмотра других релевантных источников. Поисковые стратегии объединяли термины, относящиеся к бляшечному псориазу, терапии ингибиторами ФНО, клинически значимым сердечно-сосудистым исходам и сравнительным дизайнам исследований. Поисковый запрос для PubMed был следующим:

```
((((("plaque psoriasis"[tiab] OR "chronic plaque psoriasis"[tiab] OR "plaque-type psoriasis"[tiab] OR "plaque type psoriasis"[tiab] OR "psoriasis vulgaris"[tiab] OR "vulgaris psoriasis"[tiab] OR "plaque psoriasis vulgaris"[tiab] OR "psoriasis"[tiab])) AND ((anti-tnf[tiab] OR "anti tnf"[tiab] OR "TNF inhibitor*"[tiab] OR "tumor necrosis factor inhibitor*"[tiab] OR "tumour necrosis factor inhibitor*"[tiab] OR adalimumab[tiab] OR etanercept[tiab] OR infliximab[tiab] OR certolizumab[tiab] OR "certolizumab pegol"[tiab]))) AND (("major adverse cardiovascular event*"[tiab] OR MACE[tiab] OR "cardiovascular event*"[tiab] OR "cardiovascular outcome*"[tiab] OR "cardiovascular death"[tiab] OR "cardiovascular mortality"[tiab] OR "myocardial infarction"[tiab] OR "acute coronary syndrome"[tiab] OR stroke[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "ischemic stroke"[tiab] OR "haemorrhagic stroke"[tiab] OR "hemorrhagic stroke"[tiab] OR "heart failure"[tiab] OR "venous thromboembolism"[tiab] OR VTE[tiab] OR "deep vein thrombosis"[tiab] OR DVT[tiab] OR "pulmonary embolism"[tiab] OR PE[tiab] OR "atrial fibrillation"[tiab]))) AND ((randomi*[tiab] OR trial[tiab] OR "controlled trial"[tiab] OR cohort[tiab] OR "cohort study"[tiab] OR "cohort studies"[tiab] OR prospective[tiab] OR retrospective[tiab] OR observational[tiab] OR "observational study"[tiab] OR registry[tiab] OR registries[tiab] OR "population-based"[tiab] OR "real-world"[tiab] OR "claims"[tiab] OR "administrative database"[tiab] OR "healthcare database"[tiab] OR "electronic health record*"[tiab] OR EHR[tiab] OR "case-control"[tiab] OR "case control"[tiab] OR "nested case-control"[tiab] OR "nested case control"[tiab] OR "propensity score"[tiab] OR "inverse probability"[tiab] OR IPTW[tiab])).
```

Эту стратегию адаптировали для каждой базы данных. Последний поиск во всех базах данных выполнен 25 января 2026 г.

Процесс отбора исследований

Три рецензента независимо друг от друга проводили скрининг названий и аннотаций и оценку полных текстов; разногласия разрешали путём консенсуса. Отбор исследований последовательно включал этапы выявления, скрининга, оценки соответствия критериям и включения. Причины исключения на этапе оценки полных текстов документировали в явном виде.

Извлечение данных и переменные

Три рецензента независимо друг от друга извлекали данные; разногласия разрешали путём консенсуса. Авторы не планировали обращаться к авторам исследований за дополнительной информацией. Извлекаемые переменные включали автора, год публикации, страну, дизайн исследования, источник данных, размер выборки, характеристики популяции, критерии включения и исключения, определение применения ингибиторов ФНО, терапию сравнения, продолжительность наблюдения и сердечно-сосудистые исходы. Первичные исходы включали MACE, предпочтительно определяемые как комбинированный исход, включающий нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смерть, а также инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистую смерть по отдельности. Вторичными исходами были смертность от всех причин, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и венозная тромбоэмболия. При наличии также извлекали оценки эффекта и число событий.

Оценка риска систематической ошибки

Риск систематической ошибки в рандомизированных контролируемых исследованиях оценивали с помощью инструмента Кокрейновского сотрудничества RoB2,[9] а наблюдательные исследования — с помощью ROBINS-I.[10] Оценку независимо друг от друга проводили три рецензента; расхождения разрешали путём консенсуса.

Показатели эффекта и методы обобщения данных

В качестве показателя эффекта в метаанализах использовали относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Относительный риск был выбран основным обобщающим показателем, поскольку в рандомизированных исследованиях сердечно-сосудистые события преимущественно регистрировали как исходы безопасности и представляли число событий по группам, а в ряде исследований не сообщали отношения рисков (HR) или достаточных сведений о времени до события, которые позволили бы единообразно извлекать или объединять HR для различных исходов. Хотя для исходов типа «время до события» HR методологически предпочтительнее, поскольку учитывает время наступления событий и различную продолжительность наблюдения, непоследовательное представление этого показателя во включённых исследованиях существенно сократило бы число исследований, пригодных для количественного обобщения. Поэтому для единообразия показателя эффекта при анализе рандомизированных и наблюдательных исследований использовали относительные риски, рассчитанные по извлечённым данным о числе событий. Если в наблюдательных исследованиях сообщали скорректированные HR, эти оценки извлекали и учитывали описательно при интерпретации отдельных исследований, но не объединяли с RR, чтобы избежать смешения неэквивалентных показателей эффекта. Исследования считали пригодными для количественного обобщения, если они были клинически сопоставимы по популяции, воздействию, терапии сравнения и исходу. Рандомизированные и наблюдательные исследования обобщали отдельно. В наблюдательных исследованиях анализ дополнительно стратифицировали по категории терапии сравнения: ингибиторы ФНО по сравнению с наружной терапией и ингибиторы ФНО по сравнению с пероральной терапией или фототерапией. Если количественное обобщение было невозможно, результаты представляли описательно и в описательных таблицах. Статистическую неоднородность оценивали с помощью показателя I^2. Для сердечно-сосудистых исходов с малым числом событий метаанализы проводили на основании данных о событиях, представленных в исходных исследованиях, с объединением относительных рисков и 95% ДИ методом Мантеля–Хензеля с фиксированным эффектом. Этот подход был выбран потому, что имеющиеся данные состояли преимущественно из числа событий по группам, статистическая неоднородность во всех анализах была низкой или отсутствовала, со значениями I^2 менее 50%, а метод позволяет единообразно обобщать дихотомические исходы как в рандомизированных, так и в наблюдательных сравнениях. Исследования, в которых для определённого исхода не было событий в обеих группах лечения, сохраняли в качественном описании результатов оценки безопасности, но они не вносили вклада в объединённую оценку относительного эффекта, поскольку при отсутствии событий в обеих группах невозможно оценить относительный риск. Рассматривали применимость методов для разреженных данных, таких как отношение шансов по методу Пето или модели редких событий; однако их не выбрали в качестве основного подхода, поскольку в нескольких включённых исследованиях соотношения распределения по группам были неравными, продолжительность наблюдения различалась, а число событий для отдельных исходов было крайне малым. В этих условиях метод Мантеля–Хензеля с фиксированным эффектом сочли более подходящим для согласованности с заранее предусмотренным обобщением на основе RR, с учётом низкой статистической неоднородности, наблюдаемой во всех анализах, и использования дихотомических данных о событиях по группам, при этом он позволял избежать допущений, необходимых для метода Пето. Поэтому результаты анализа редких событий интерпретировали с осторожностью, уделяя основное внимание ширине доверительных интервалов и согласованности результатов

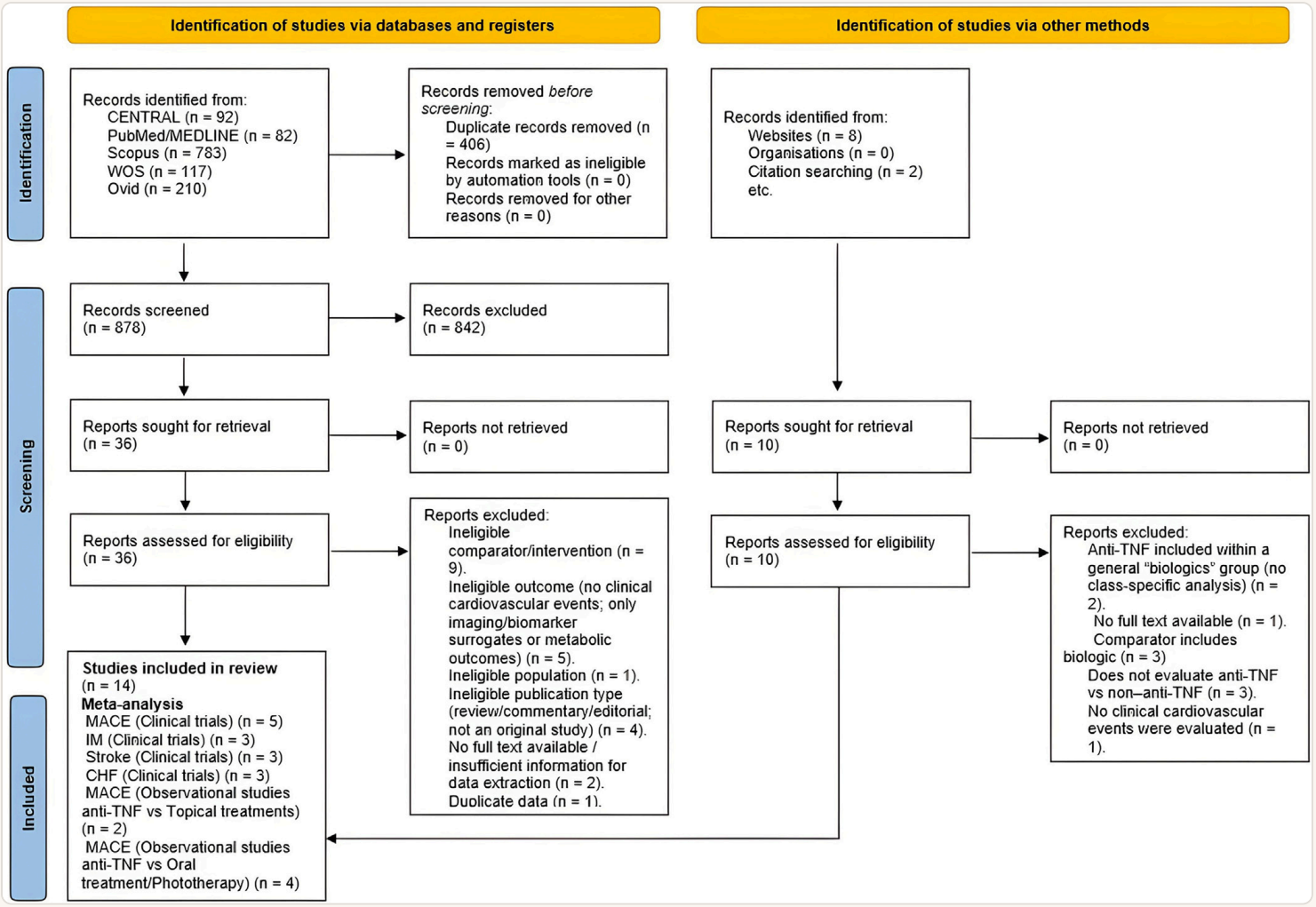
анализов чувствительности, а не только статистической значимости. Анализы чувствительности проводили с последовательным исключением отдельных исследований для оценки устойчивости результатов, а в соответствующих случаях — также по типу лечения.

Систематическая ошибка публикации и уверенность в доказательствах

С учётом числа исследований, включённых в каждое количественное обобщение — менее 10 исследований на метаанализ, — формальная оценка систематической ошибки публикации была невозможна. Уверенность в доказательствах для каждого исхода оценивали с помощью подхода GRADE.

Результаты

При поиске в базах данных выявлено 1284 записи (CENTRAL = 92; PubMed/MEDLINE = 82; Scopus = 783; Web of Science = 117; Ovid = 210). После удаления 406 дубликатов 878 записей прошли скрининг названий и аннотаций, по результатам которого 842 записи были исключены. Затем оценили соответствие критериям 36 полнотекстовых статей, полученных из баз данных; после изучения полных текстов 22 из них исключили. Кроме того, оценили и исключили 10 записей, выявленных в других источниках. Подробные причины исключения представлены в дополнительной таблице 1. В итоге в систематический обзор включили 14 исследований.[11–24] Из них 5 исследований вошли в метаанализ MACE в клинических исследованиях,[12–15,20] 3 — в метаанализ инфаркта миокарда в клинических исследованиях,[12,13,15] 3 — в метаанализ инсульта в клинических исследованиях,[12,14,20] 3 — в метаанализ сердечной недостаточности в клинических исследованиях,[11,15,17] 2 — в анализ наблюдательных исследований, сравнивавших ингибиторы ФНО с наружной терапией,[23,24] и 4 — в анализ наблюдательных исследований, сравнивавших ингибиторы ФНО с пероральной терапией/фототерапией[12–24] (рис. 1).



- **Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2020: выявление, скрининг, оценка соответствия критериям и включение исследований.**

Выявление исследований в базах данных и регистрах. Выявленные записи: CENTRAL (n = 92), PubMed/MEDLINE (n = 82), Scopus (n = 783), WOS — Web of Science (n = 117), Ovid (n = 210). Записи, удалённые до скрининга: дубликаты (n = 406); записи, признанные не соответствующими критериям с помощью автоматизированных инструментов (n = 0); записи, удалённые по другим причинам (n = 0).

Скрининг. Записи, прошедшие скрининг (n = 878); исключённые записи (n = 842). Публикации, полные тексты которых пытались получить (n = 36); публикации, полные тексты которых не удалось получить (n = 0). Публикации, оценённые на соответствие критериям включения (n = 36). Исключённые публикации: не соответствующие критериям терапия сравнения/вмешательство (n = 9); не соответствующий критериям исход — отсутствуют клинические сердечно-сосудистые события, представлены только суррогатные исходы по данным визуализации/биомаркерам или метаболические исходы (n = 5); не соответствующая критериям популяция (n = 1); не соответствующий критериям тип публикации — обзор/комментарий/редакционная статья, а не оригинальное исследование (n = 4); полный текст недоступен или недостаточно информации для извлечения данных (n = 2); дублирующиеся данные (n = 1).

Выявление исследований другими способами. Выявленные записи: веб-сайты (n = 8), организации (n = 0), поиск по ссылкам (n = 2) и т. д. Публикации, полные тексты которых пытались получить (n = 10); публикации, полные тексты которых не удалось получить (n = 0). Публикации, оценённые на соответствие критериям включения (n = 10). Исключённые публикации: ингибиторы ФНО включены в общую группу «биологические препараты», анализ по отдельным классам отсутствует (n = 2); полный текст недоступен (n = 1); терапия сравнения включает биологический препарат (n = 3); не проводится сравнение ингибиторов ФНО с терапией без ингибиторов ФНО (n = 3); клинические сердечно-сосудистые события не оценивались (n = 1).

Включение. Исследования, включённые в обзор (n = 14). Метаанализы: MACE в клинических исследованиях (n = 5); MI (ИМ) — инфаркт миокарда в клинических исследованиях (n = 3); инсульт в клинических исследованиях (n = 3); CHF — застойная сердечная недостаточность в клинических исследованиях (n = 3); MACE в наблюдательных исследованиях, сравнивавших ингибиторы ФНО с наружной терапией (n = 2); MACE в наблюдательных исследованиях, сравнивавших ингибиторы ФНО с

пероральной терапией/фототерапией (n = 4). MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; anti-TNF — терапия ингибиторами ФНО.

Качественный обзор

Общие характеристики включённых исследований

В таблице 1 обобщены данные 14 исследований,[11–24] из которых 10 были клиническими[11–20] и 4 — наблюдательными.[12–24] Двенадцать исследований были многоцентровыми.[11–22] Наибольшее число исследований было проведено с участием США,[11–20] затем Канады,[11,15,17,18] тогда как основные наблюдательные исследования были проведены в Великобритании и Ирландии.[21,22] В клинических исследованиях данные получали в нескольких центрах на базе больниц, дерматологических и университетских учреждений и амбулаторных подразделений.[11–20] В наблюдательных исследованиях источниками данных были две когорты проспективного регистра BADBIR,[21,22] одно исследование на основе больничных электронных медицинских карт[23] и одна интегрированная популяционная база данных Kaiser Permanente Southern California.[24] В клинические исследования преимущественно включали взрослых с хроническим бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени, обычно с минимальной длительностью заболевания 6 месяцев и объективными критериями тяжести, такими как PASI, BSA и PGA/IGA. В ряде исследований также требовалось, чтобы пациенты были кандидатами на системную терапию или фототерапию, не ответили на предшествующее лечение или не переносили его либо ранее не получали биологические препараты.[11–20] В некоторые исследования включали только пациентов с определёнными клиническими фенотипами, например псориазом ногтей или ладонно-подошвенным псориазом.[11,15] Что касается критериев исключения, в клинические исследования не включали пациентов, ранее получавших адалимумаб или ингибиторы ФНО, с активным туберкулёзом или туберкулёзом без профилактического лечения, недавним или активным злокачественным новообразованием, активными инфекциями, значимыми сопутствующими аутоиммунными заболеваниями либо получавших сопутствующую терапию, например системные кортикостероиды.[11,13,15–17,20] Напротив, в наблюдательные исследования включали пациентов, выявленных по данным проспективных регистров, электронных медицинских карт или административных баз данных, с диагнозом, подтверждённым дерматологом или диагностическими кодами, и с рабочими определениями применения ингибиторов ФНО, основанными на начале терапии, переходе на неё или её продолжении в течение установленного минимального периода.[12–24] В этих исследованиях критерии исключения обычно предусматривали исключение пациентов с перенесённым инфарктом миокарда или крупными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, хотя в некоторых регистрах отбор зависел главным образом от вида получаемого лечения.[12–24]

- **Таблица 1. Характеристики включённых исследований.[11–24]**

Часть А. Клинические исследования

Исследование	Страна / источник	Дизайн	Популяция	Критерии исключения	Общее N	Ингибиторы ФНО	Терапия сравнения	Продолжительность наблюдения	Сердечно-сосудистые исходы	Результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов	Основной вывод
Elewski и соавт., 2018[11]	Международное; 32 дерматологических центра и больницы	Исследование фазы III, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-	Взрослые с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени и поражением ногтей;	Предшествующее применение адалимумаба, применение системных кортикостероидов или	217 (109 / 108)	Адалимумаб п/к: начальная доза 80 мг; затем 40 мг каждые 2 недели.	Плацебо	26 недель	Серьёзные сердечно-сосудистые события, такие как ФП, стеноз сонной артерии и сердечная	ФП: 1 случай в группе плацебо. Застойная сердечная недостаточность: 1 случай в группе	Сердечно-сосудистые события были редкими и регистрировались только как серьёзные

ФП — фибрилляция предсердий; BADBIR — регистр биологических препаратов и иммуномодуляторов Британской ассоциации дерматологов; BSA — площадь поверхности тела; CV — сердечно-сосудистый; DLQI — дерматологический индекс качества жизни; HR — отношение рисков; МКБ-9 — Международная классификация болезней, девятый пересмотр; IGA — общая оценка исследователем; МКИ — межквартильный интервал; MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; mNAPSI — модифицированный индекс тяжести псориаза ногтей; MTX — метотрексат; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; PGA — общая оценка врачом; п/к — подкожно; ТИА — транзиторная ишемическая атака; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

Прим. переводчика: в строке «Bachelez и соавт., 2015 (OPT Compare)» общее число участников указано как 1106, тогда как сумма приведённых численностей групп (336 + 108 + 659) составляет 1103; вероятно, опечатка.

Прим. переводчика: в оригинале в строке «Shaaban и соавт., 2018» частота ИМ при применении MTX указана как 3,03%, тогда как на рис. 3 приведено 21 событие у 1331 пациента (около 1,58%).

Часть А. Клинические исследования

Исследование	Страна / источник	Дизайн	Популяция	Критерии исключения	Общее N	Ингибиторы ФНО	Терапия сравнения	Продолжительность наблюдения	Сердечно-сосудистые исходы	Результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов	Основной вывод
		контролируемое	длительность ≥ 6 месяцев; критерии тяжести на основе BSA, mNAPSI и PGA.	сопутствующее лечение псориаза ногтей.					недостаточность; формальное определение MACE отсутствует.	адалимумаба. ИМ, инсультов и случаев сердечно-сосудистой смерти не было.	нежелательные явления.
Cai и соавт., 2017[12]	Китай; 16 больничных центров	Исследование фазы III, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Взрослые со стабильным бляшечным псориазом в течение не менее 6 месяцев, заболеванием средней или тяжёлой степени и отсутствием ответа на предшествующую системную терапию либо её непереносимостью.	Предшествующее применение биологических препаратов и применение системной терапии псориаза в течение предшествующих 28 дней.	425 (338 / 87)	Адалимумаб п/к: начальная доза 80 мг; затем 40 мг каждые 2 недели.	Плацебо	24 недели (12 недель плацебо-контролируемого периода)	ИМ, инфаркт головного мозга, аритмия и сердечная недостаточность, зарегистрированные как серьёзные нежелательные явления; формальное определение MACE отсутствует.	ИМ: 1. Инфаркт головного мозга: 1. Хроническая сердечная недостаточность с летальным исходом: 1. Аритмия: 1.	Сердечно-сосудистые события были редкими, что не позволяло проводить надёжные сравнения.
Blauvelt и соавт., 2017 (VOYAGE 1)[13]	Международное; 101 центр	Исследование фазы III, рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, плацебо-контролируемое, с активным препаратом сравнения	Взрослые с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени; IGA ≥ 3, PASI ≥ 12, BSA ≥ 10%; кандидаты на системную терапию или фототерапию.	Серьёзное или неконтролируемое заболевание, недавнее злокачественное новообразование, активный туберкулёз, предшествующее применение гуселькумаба или адалимумаба либо недавнее применение других биологических препаратов.	837 (334 — адалимумаб / 174 — плацебо / 329 — гуселькумаб)	Адалимумаб п/к: 80 мг на неделе 0; 40 мг на неделе 1; затем 40 мг каждые 2 недели.	Плацебо и гуселькумаб	48 недель (16 недель плацебо-контролируемого периода)	MACE определялись как ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть; выявлялись как серьёзные нежелательные явления.	Недели 0–16: 1 ИМ в группе гуселькумаба и 1 ИМ в группе адалимумаба. Дополнительных событий до недели 48 не было.	Частота MACE была низкой и сопоставимой между группами.
Bachelez и соавт., 2015 (OPT Compare)[14]	Международное; 122 центра	Исследование фазы III, рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, плацебо-контролируемое	Взрослые с хроническим стабильным бляшечным псориазом; PASI ≥ 12, средняя или тяжёлая степень по PGA, BSA ≥ 10%; кандидаты на системную терапию или фототерапию.	Небляшечные формы, невозможность отменить предшествующую терапию, предшествующее применение иФНО или отсутствие ответа на них, активная или недавняя клинически значимая инфекция.	1106 (336 — этанерцепт / 108 — плацебо / 659 — тофацитиниб)	Этанерцепт п/к: 50 мг два раза в неделю.	Плацебо и тофацитиниб	12 недель	MACE определялись как ИМ, инсульт/ТИА или сердечно-сосудистая смерть; подтверждались независимым комитетом по сердечно-сосудистым событиям.	1 ИМ при применении тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки и 1 инсульт при применении этанерцепта; случаев сердечно-сосудистой смерти не было.	MACE были редкими, что не позволяло проводить сравнительный анализ.

ФП — фибрилляция предсердий; BADBIR — регистр биологических препаратов и иммуномодуляторов Британской ассоциации дерматологов; BSA — площадь поверхности тела; CV — сердечно-сосудистый; DLQI — дерматологический индекс качества жизни; HR — отношение рисков; МКБ-9 — Международная классификация болезней, девятый пересмотр; IGA — общая оценка исследователем; МКИ — межквартильный интервал; MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; mNAPSI — модифицированный индекс тяжести псориаза ногтей; МТХ — метотрексат; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; PGA — общая оценка врачом; п/к — подкожно; ТИА — транзиторная ишемическая атака; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

Прим. переводчика: в строке «Bachelez и соавт., 2015 (OPT Compare)» общее число участников указано как 1106, тогда как сумма приведённых численностей групп (336 + 108 + 659) составляет 1103; вероятно, опечатка.

Прим. переводчика: в оригинале в строке «Shaaban и соавт., 2018» частота ИМ при применении МТХ указана как 3,03%, тогда как на рис. 3 приведено 21 событие у 1331 пациента (около 1,58%).

Часть А. Клинические исследования

Исследование	Страна / источник	Дизайн	Популяция	Критерии исключения	Общее N	Ингибиторы ФНО	Терапия сравнения	Продолжительность наблюдения	Сердечно-сосудистые исходы	Результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов	Основной вывод
Leonardi и соавт., 2011 (REACH)[15]	США и Канада; многоцентровое исследование в амбулаторных условиях	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с открытым продлённым периодом	Взрослые с бляшечным псориазом кистей и/или стоп средней и тяжёлой степени; hfPGA ≥ 3 и дополнительное поражение за пределами кистей/стоп.	Предшествующее лечение адалимумабом или ладонно-подошвенный пустулёз.	72 (49/23)	Адалимумаб п/к: 80 мг на неделе 0; затем 40 мг каждые 2 недели.	Плацебо	28 недель (16 недель плацебо-контролируемого периода)	Сердечно-сосудистые события регистрировались как серьёзные нежелательные явления; формальное определение MACE отсутствует.	1 острый ИМ с отёком лёгких в открытом продлённом периоде при применении адалимумаба. Инсультов и случаев сердечно-сосудистой смерти не было.	В открытом продлённом периоде наблюдалось единичное событие.
Asahina и соавт., 2010[16]	Япония; 42 центра	Исследование фазы II/III, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Пациенты ≥ 20 лет с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени; PASI ≥ 12 и BSA ≥ 10%; стабильное заболевание в течение ≥ 2 месяцев.	Предшествующая терапия ингибиторами ФНО, активные инфекции, значимые аутоиммунные заболевания, рак, туберкулёз, иммуносупрессия либо гематологические нарушения, нарушения функции печени или почек.	169 (123 / 46)	Адалимумаб п/к по трём схемам: 40 мг каждые 2 недели; 40 мг каждые 2 недели с нагрузочной дозой 80 мг; 80 мг каждые 2 недели.	Плацебо	24 недели	Сердечно-сосудистая безопасность оценивалась по зарегистрированным нежелательным явлениям; формальное определение MACE отсутствует.	ИМ, инсультов, ФП, сердечной недостаточности и тромбоэмболических событий не зарегистрировано.	В двойном слепом периоде сердечно-сосудистых событий не выявлено.
Menter и соавт., 2008[17]	США и Канада; 81 центр	Исследование фазы III, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Взрослые со стабильным бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени; BSA ≥ 10%, PASI ≥ 12 и степень тяжести по PGA не ниже средней.	Симптомы, позволяющие предположить демиелинизирующее заболевание, и рак или лимфопролиферативное заболевание в анамнезе, за исключением некоторых пролеченных локализованных новообразований.	1212 (814 / 398)	Адалимумаб п/к: 80 мг на неделе 0; затем 40 мг каждые 2 недели.	Плацебо	52 недели (16 недель плацебо-контролируемого периода)	Серьёзные сердечно-сосудистые события, особенно сердечная недостаточность и ИМ; оценка MACE заранее не предусматривалась.	1 случай сердечной недостаточности при применении адалимумаба; ИМ и инсульты не зарегистрированы.	Сердечно-сосудистые события ограничивались одним единичным случаем сердечной недостаточности.
Tyring и соавт., 2007[18]	США и Канада; 39 центров	Исследование фазы III, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с открытым продлённым периодом	Взрослые с активным, но стабильным бляшечным псориазом, BSA ≥ 10%, PASI ≥ 10, ранее получавшие лечение либо являвшиеся кандидатами на системную терапию или фототерапию.	В публикации критерии исключения описаны не полностью; сопутствующая системная терапия и фототерапия не допускались.	618 (311 / 307)	Этанерцепт п/к: 50 мг два раза в неделю.	Плацебо	96 недель (12 недель плацебо-контролируемого периода)	Серьёзные сердечно-сосудистые события, такие как ИМ, усугубление сердечной недостаточности и сердечно-сосудистая смерть; формальное определение MACE отсутствует.	ИМ: частота 0,4 на 100 пациенто-лет. Два случая сердечно-сосудистой смерти в открытом продлённом периоде. Усугубление сердечной недостаточности у 2 пациентов.	Сердечно-сосудистые события наблюдались преимущественно в открытом продлённом периоде и были редкими.
Reich и соавт., 2005 (EXPRESS)[19]	Международное; 32 центра	Исследование фазы III, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Взрослые с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени, PASI ≥ 12, BSA ≥ 10%, кандидаты на фототерапию или	Риск серьёзной инфекции, лимфопролиферативное заболевание, активный туберкулёз или предшествующее лечение	378 (301 / 77)	Инфликсимаб в/в: 5 мг/кг на неделях 0, 2 и 6; затем каждые 8 недель.	Плацебо	50 недель (24 недели плацебо-контролируемого периода)	Сердечно-сосудистые события регистрировались как серьёзные нежелательные явления; формальное определение	ИМ, инсульты и впервые возникшая сердечная недостаточность не зарегистрированы. Один случай смерти от сепсиса, не	За время наблюдения значимых сердечно-сосудистых событий не выявлено.

ФП — фибрилляция предсердий; BADBIR — регистр биологических препаратов и иммуномодуляторов Британской ассоциации дерматологов; BSA — площадь поверхности тела; CV — сердечно-сосудистый; DLQI — дерматологический индекс качества жизни; HR — отношение рисков; МКБ-9 — Международная классификация болезней, девятый пересмотр; IGA — общая оценка исследователем; МКИ — межквартильный интервал; MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; mNAPSI — модифицированный индекс тяжести псориаза ногтей; МТХ — метотрексат; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; PGA — общая оценка врачом; п/к — подкожно; ТИА — транзиторная ишемическая атака; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

Прим. переводчика: в строке «Bachelez и соавт., 2015 (OPT Compare)» общее число участников указано как 1106, тогда как сумма приведённых численностей групп (336 + 108 + 659) составляет 1103; вероятно, опечатка.

Прим. переводчика: в оригинале в строке «Shaaban и соавт., 2018» частота ИМ при применении МТХ указана как 3,03%, тогда как на рис. 3 приведено 21 событие у 1331 пациента (около 1,58%).

Часть A. Клинические исследования											
Исследование	**Страна / источник**	**Дизайн**	**Популяция**	**Критерии исключения**	**Общее N**	**Ингибиторы ФНО**	**Терапия сравнения**	**Продолжительность наблюдения**	**Сердечно-сосудистые исходы**	**Результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов**	**Основной вывод**
			системную терапию.	инфликсимабом либо другими антагонистами ФНО.					MACE отсутствует.	связанный с сердечно-сосудистыми причинами.	
Gottlieb и соавт., 2003[20]	США; университетские и частные дерматологические центры	Исследование фазы II, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Взрослые с активным стабильным бляшечным псориазом, BSA ≥ 10%, ранее получавшие системную терапию или фототерапию.	Каплевидный, эритродермический или пустулёзный псориаз, другие заболевания кожи и заболевания, которые могли повлиять на оценку.	112 (57 / 55)	Этанерцепт п/к: 25 мг два раза в неделю.	Плацебо	24 недели	ИМ и инсульт регистрировались среди серьёзных нежелательных явлений; формальное определение MACE отсутствует.	1 ИМ до начала применения препарата, исключённый из анализа; 1 инсульт в группе плацебо во время исследования; случаев сердечно-сосудистой смерти не было.	Во время лечения сердечно-сосудистых событий, обусловленных терапией ингибиторами ФНО, не наблюдалось.
Часть B. Наблюдательные исследования.											
Исследование	**Страна / источник**	**Дизайн**	**Популяция**	**Критерии исключения**	**Общее N**	**Ингибиторы ФНО**	**Терапия сравнения**	**Продолжительность наблюдения**	**Сердечно-сосудистые исходы**	**Результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов**	**Основной вывод**
Puig и соавт., 2022[21]	Великобритания и Ирландия; BADBIR	Проспективное когортное исследование на основе регистра	Пациенты с псориазом в BADBIR. Популяция для анализа безопасности: начало применения SDZ-ADL или переход на него в течение предшествующих 6 месяцев. Когорта сравнения: традиционные системные препараты.	Несоответствие рабочим определениям когорт или отсутствие данных PASI/DLQI для оценки эффективности.	6055 (136 / 5919)	SDZ-ADL (биоаналог адалимумаба); доза в соответствии с рутинной клинической практикой.	Традиционные системные препараты	Наблюдение для оценки безопасности в соответствии с окном риска, принятым в регистре; медиана наблюдения для оценки эффективности ~2,0 года.	Серьёзные кардиальные события, включая ИМ, инсульт и сердечную недостаточность; выявлялись по сообщениям в регистре, данным госпитализаций и национальным учётным данным.	ИМ: скорректированное HR = 1,71 (95% ДИ 0,23–12,53). Инсульт: 0 событий при применении SDZ-ADL. Низкая частота в обеих группах.	Значимого повышения сердечно-сосудистого риска при применении SDZ-ADL по сравнению с традиционными системными препаратами не наблюдалось.
Rungapiromnan и соавт., 2020 (BADBIR)[22]	Великобритания и Ирландия; BADBIR	Проспективное сравнительное когортное исследование пациентов, впервые начинающих терапию	Взрослые с хроническим бляшечным псориазом, ранее не получавшие биологические препараты, включённые в BADBIR, с продолжительностью наблюдения не менее 6 месяцев.	Крупные сердечно-сосудистые события в анамнезе, возраст < 18 лет, отсутствие последующего наблюдения, предшествующее применение биологических препаратов или лечение, не соответствующее критериям включения.	5468 (4517) — иФНО / 951 — устекинумаб (вторичные анализы с MTX: 2189)	Адалимумаб и этанерцепт в рутинной клинической практике.	Устекинумаб; вторичные сравнения с адалимумабом и метотрексатом	Медиана ~2 года (до 3,2 года в зависимости от препарата)	MACE определялись как острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, ИМ или инсульт; подтверждались клинически.	Скорректированное HR для устекинумаба по сравнению с иФНО: 0,96 (95% ДИ 0,41–2,22). Результаты вторичных сравнений также были статистически незначимыми.	После поправки на вмешивающиеся факторы значимых различий в риске MACE не выявлено.
Shaaban и соавт., 2018[23]	Кувейт; больничные электронные медицинские карты	Ретроспективное когортное исследование	Взрослые с псориазом, получавшие иФНО, метотрексат или только наружную терапию; длительность применения	Документально подтверждённый ИМ до 1 января 2008 года.	4762 (1058 — иФНО / 1331 — MTX / 2373 — наружная терапия)	Адалимумаб, этанерцепт или инфликсимаб в течение не менее 3 месяцев.	Метотрексат или только наружная терапия	Медиана 3,9 года	Острый ИМ, требующий госпитализации; выявлялся по электронным медицинским картам.	ИМ: 1,79% при применении иФНО, 3,03% при применении MTX и 3,03% при наружной терапии. иФНО в сравнении с	Терапия ингибиторами ФНО была связана с более низкой абсолютной частотой ИМ по сравнению с наружной терапией, без

ФП — фибрилляция предсердий; BADBIR — регистр биологических препаратов и иммуномодуляторов Британской ассоциации дерматологов; BSA — площадь поверхности тела; CV — сердечно-сосудистый; DLQI — дерматологический индекс качества жизни; HR — отношение рисков; МКБ-9 — Международная классификация болезней, девятый пересмотр; IGA — общая оценка исследователем; МКИ — межквартильный интервал; MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; mNAPSI — модифицированный индекс тяжести псориаза ногтей; MTX — метотрексат; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; PGA — общая оценка врачом; п/к — подкожно; ТИА — транзиторная ишемическая атака; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

Прим. переводчика: в строке «Bachelez и соавт., 2015 (OPT Compare)» общее число участников указано как 1106, тогда как сумма приведённых численностей групп (336 + 108 + 659) составляет 1103; вероятно, опечатка.

Прим. переводчика: в оригинале в строке «Shaaban и соавт., 2018» частота ИМ при применении MTX указана как 3,03%, тогда как на рис. 3 приведено 21 событие у 1331 пациента (около 1,58%).

Часть А. Клинические исследования

Исследование	Страна / источник	Дизайн	Популяция	Критерии исключения	Общее N	Ингибиторы ФНО	Терапия сравнения	Продолжительность наблюдения	Сердечно-сосудистые исходы	Результаты в отношении сердечно-сосудистых исходов	Основной вывод
			иФНО и метотрексата — не менее 3 месяцев.							наружной терапией: p = 0,01. иФНО в сравнении с МТХ: статистически незначимо.	явного различия по сравнению с МТХ.
Wu и соавт., 2012[24]	США; Kaiser Permanente Southern California	Популяционное ретроспективное когортное исследование	Пациенты с ≥ 3 записями кодов псориаза или псориатического артрита, участием в системе медицинского обслуживания ≥ 1 года и не менее чем одним обращением за медицинской помощью ежегодно; когорты иФНО, системной терапии/ фототерапии или наружной терапии.	ИМ в анамнезе до третьей записи диагностического кода псориаза или псориатического артрита.	8845 (1673 — иФНО / 2097 — системная терапия/ фототерапия / 5075 — наружная терапия)	Этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб в течение не менее 2 месяцев.	Пероральные системные препараты/ фототерапия или наружная терапия	Медиана 4,3 года (МКИ 2,9–5,5)	Впервые возникший фатальный или нефатальный ИМ; выявлялся по кодам МКБ-9 и свидетельствам о смерти.	иФНО в сравнении с наружной терапией: скорректированное HR 0,50 (95% ДИ 0,32–0,79). иФНО в сравнении с системной терапией/ фототерапией: статистически незначимо.	Терапия ингибиторами ФНО была связана с более низким риском ИМ по сравнению с наружной терапией, но не по сравнению с системной терапией/ фототерапией.

ФП — фибрилляция предсердий; BADBIR — регистр биологических препаратов и иммуномодуляторов Британской ассоциации дерматологов; BSA — площадь поверхности тела; CV — сердечно-сосудистый; DLQI — дерматологический индекс качества жизни; HR — отношение рисков; МКБ-9 — Международная классификация болезней, девятый пересмотр; IGA — общая оценка исследователем; МКИ — межквартильный интервал; MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; mNAPSI — модифицированный индекс тяжести псориаза ногтей; МТХ — метотрексат; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; PGA — общая оценка врачом; п/к — подкожно; ТИА — транзиторная ишемическая атака; иФНО — ингибитор фактора некроза опухоли.

Прим. переводчика: в строке «Bachelez и соавт., 2015 (OPT Compare)» общее число участников указано как 1106, тогда как сумма приведённых численностей групп (336 + 108 + 659) составляет 1103; вероятно, опечатка.

Прим. переводчика: в оригинале в строке «Shaaban и соавт., 2018» частота ИМ при применении МТХ указана как 3,03%, тогда как на рис. 3 приведено 21 событие у 1331 пациента (около 1,58%).

В настоящем обзоре первичными сердечно-сосудистыми исходами, представлявшими интерес, были MACE, инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть. MACE непосредственно оценивали лишь в небольшой части исследований,[13,14,22] используя определения комбинированного исхода, включавшие инфаркт миокарда, инсульт и/или сердечно-сосудистую смерть, как в клинических исследованиях,[13,14] так и в одной проспективной когорте.[22] В этих исследованиях события были редкими, и существенных различий между группами не наблюдалось.[13,14,22] Инфаркт миокарда был наиболее часто регистрируемым отдельным исходом, хотя в клинических исследованиях он оставался редким.[12,15,18] Результаты наблюдательных исследований были неоднородными: Wu и соавт.[24] сообщили о более низкой частоте инфаркта миокарда при применении ингибиторов ФНО по сравнению с наружной терапией; Shaaban и соавт.[23] — о более низкой частоте этого исхода при применении ингибиторов ФНО, чем при применении метотрексата и наружной терапии, тогда как Puig и соавт.[21] не обнаружили значимого повышения риска по сравнению с традиционной системной терапией. Инсульт преимущественно регистрировали как единичное событие,[12,14,20] а в наблюдательных исследованиях не отмечалось устойчивого повышения его частоты.[21,22] Сердечно-сосудистая смерть встречалась исключительно редко: Blauvelt и соавт.,[13] Bachelez и соавт.,[14] Menter и соавт.[17] и Gottlieb и соавт.[20] не сообщили ни об одном случае, и лишь два события были описаны в открытом продлённом периоде исследования Tyring и соавт.[18] Cai и соавт.[12] дополнительно сообщили об одном случае хронической сердечной недостаточности с летальным исходом. Среди вторичных исходов смертность от всех причин была низкой; преимущественно сообщалось о единичных случаях смерти, включая один случай смерти от сепсиса, не связанный с сердечно-сосудистыми причинами,[19] и один случай смерти, связанный с хронической сердечной недостаточностью.[12] Сердечную недостаточность регистрировали как серьёзное нежелательное явление: в некоторых исследованиях отмечались единичные случаи или

клиническое ухудшение,[11,12,15,17,18] тогда как в других исследованиях таких случаев не было.[16,19] Фибрилляция предсердий была документирована лишь в одном случае, возникшем в группе плацебо в исследовании Elewski и соавт.[11] Венозная тромбоэмболия была наименее часто документируемым исходом; только в одном исследовании прямо сообщалось об отсутствии тромбоэмболических событий.[16]

Оценка риска систематической ошибки

Среди рандомизированных клинических исследований большинство получили общую оценку риска систематической ошибки «Некоторые опасения» по RoB 2.[11–14,16–20] Как правило, это было обусловлено опасениями в областях, связанных с отклонениями от запланированных вмешательств, отсутствующими данными об исходах, измерением исходов или выборочным представлением результатов, тогда как риск систематической ошибки, связанной с процессом рандомизации, в большинстве исследований был низким.[11–14,16–20] Основным исключением было исследование Leonardi и соавт.,[15] в котором общий риск систематической ошибки был признан высоким, главным образом из-за ограничений в области выборочного представления результатов. В наблюдательных исследованиях[21–24] риск систематической ошибки в целом был выше, чем в клинических исследованиях.[11–14,16–20] Исследования Puig и соавт.[21] и Rungapiromnan и соавт.[22] получили общую оценку «Умеренный риск», тогда как в исследованиях Shaaban и соавт.[23] и Wu и соавт.[24] общий риск систематической ошибки по ROBINS-I был признан серьёзным (табл. 2 и 3).

Количественный обзор

Первичные исходы

MACE. В клинических исследованиях за период наблюдения от 12 до 24 недель значимых различий между группами по MACE не выявлено: зарегистрировано 6 событий у 1112 пациентов, получавших ингибиторы ФНО, и 1 событие у 446 пациентов в группе плацебо (RR = 1,11; 95% ДИ 0,30–4,15; I^2 = 0%) (рис. 2); уверенность в доказательствах была очень низкой (табл. 4).[12–15,20] Анализ чувствительности показал согласующиеся результаты при раздельном анализе исследований адалимумаба (RR = 1,73; 95% ДИ 0,30–10,07)[12,13,15] и этанерцепта (RR = 0,53; 95% ДИ 0,06–4,72).[14,20]

В наблюдательных исследованиях при стратификации по терапии сравнения объединённый риск зарегистрированных сердечно-сосудистых событий был ниже у пациентов, получавших ингибиторы ФНО, чем у пациентов, получавших наружную терапию: 47 событий у 2731 пациента против 224 событий у 7448 пациентов (RR = 0,57; 95% ДИ 0,42–0,78; I^2 = 0%) (рис. 3); уверенность в доказательствах была низкой (табл. 4).[23,24] Анализы чувствительности с последовательным исключением каждого исследования подтвердили устойчивость этой связи: оценки RR составили 0,56 (95% ДИ 0,37–0,83)[24] и 0,59 (95% ДИ 0,36–0,98).[23]

Напротив, при сравнении ингибиторов ФНО с пероральной терапией или фототерапией в исследованиях с медианой наблюдения от 2,0 до 4,3 года значимых различий не наблюдалось: 71 событие у 6071 пациента против 165 событий у 11 536 пациентов (RR = 1,04; 95% ДИ 0,75–1,45; I^2 = 4%) (рис. 3); уверенность в доказательствах была низкой (табл. 4).[21–24] Анализы чувствительности, также проведённые с последовательным исключением каждого исследования, дали согласующиеся результаты и существенно не изменили оценку эффекта: значения RR составили 1,08 (95% ДИ 0,77–1,51),[22–24] 0,92 (95% ДИ 0,63–1,33),[21,23,24] 1,01 (95% ДИ 0,68–1,49)[21,22,24] и 1,25 (95% ДИ 0,79–1,98).[21–23]

Инфаркт миокарда. В клинических исследованиях все данные по инфаркту миокарда были получены из исследований, сравнивавших адалимумаб с плацебо. За период наблюдения от 12 до 16 недель значимых различий между группами не выявлено: зарегистрировано 3 события у 720 пациентов, получавших адалимумаб, и ни одного события у 284 пациентов в группе плацебо (RR = 1,23; 95% ДИ 0,20–7,62; I^2 = 0%) (рис. 2); уверенность в доказательствах была очень низкой (табл. 4).[12,13,15] Анализы чувствительности с последовательным исключением каждого исследования подтвердили отсутствие значимой связи: оценки RR составили 1,08 (95% ДИ 0,12–10,02),[12,15] 1,50 (95% ДИ 0,16–14,25)[13,15] и 1,14 (95% ДИ 0,12–10,60).[12,13]

Инсульт. В клинических исследованиях за период наблюдения от 12 до 24 недель значимых различий между группами по инсульту не выявлено. Анализ

включал исследования, сравнивавшие адалимумаб или этанерцепт с плацебо; зарегистрировано 2 события у 730 пациентов в группе ингибиторов ФНО против 1 события у 249 пациентов в группе плацебо (RR = 0,60; 95% ДИ 0,10–3,59; I^2 = 0%) (рис. 2); уверенность в доказательствах была очень низкой (табл. 4).[12,14,20] В анализе чувствительности отсутствие статистически значимых различий сохранялось при раздельном анализе исследований, в которых оценивали только этанерцепт (RR = 0,53; 95% ДИ 0,06–4,72),[14,20] и исследования адалимумаба (RR = 0,78; 95% ДИ 0,03–18,95).[12]

Таблица 2. Оценка риска систематической ошибки в рандомизированных клинических исследованиях с помощью RoB2.[11–20]

Исследование и год	Дизайн / источник	Исследуемая терапия в сравнении с контрольной	Исход	D1: Процесс рандомизации	D2: Отклонения от запланированных вмешательств	D3: Отсутствующие данные об исходах	D4: Измерение исхода	D5: Выбор представленного результата	Общая оценка
Elewski и соавт. 2018[11]	Двойное слепое РКИ; досрочный переход в открытую фазу	Адалимумаб в сравнении с плацебо	Серьёзные сердечно-сосудистые события (безопасность)	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Blauvelt и соавт. 2017 (VOYAGE 1)[13]	РКИ фазы 3; двойное слепое; переход с плацебо на другую терапию	Адалимумаб в сравнении с препаратами сравнения	MACE (с установленным определением) / редкие события	Низкий	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Cai и соавт. 2017[12]	РКИ фазы 3; 12-недельный двойной слепой период + 12-недельный открытый период	Адалимумаб в сравнении с плацебо; затем все получали ADA	Серьёзные сердечно-сосудистые события (включая 1 случай смерти от сердечной недостаточности)	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Bachelez и соавт. 2015 (OPT Compare)[14]	РКИ с двойной имитацией	Этанерцепт в сравнении с плацебо	MACE (с установленным определением и независимым подтверждением)	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Leonardi и соавт. 2011 (REACH)[15]	РКИ; 16-недельный двойной слепой период + 12-недельный открытый период; исключение 1 центра (n = 9)	Адалимумаб в сравнении с плацебо; затем все получали ADA	Серьёзные сердечно-сосудистые события (продлённый период)	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Высокий	Высокий
Asahina и соавт. 2010[16]	Двойное слепое РКИ	Адалимумаб в сравнении с плацебо	PASI (первичный исход); MACE отсутствуют	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Menter и соавт. 2008[17]	52-недельное РКИ; DBPC 0–16 + открытая фаза + повторная рандомизация	Адалимумаб в сравнении с плацебо и повторная рандомизация	Сердечная недостаточность как нежелательное явление, представляющее интерес	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Tyring и соавт. 2007[18]	РКИ, DBPC 0–12 + открытый продлённый период до 96 недель	Этанерцепт в сравнении с плацебо; затем все получали ETN	Серьёзные сердечно-сосудистые события (ИМ, вероятные случаи сердечно-сосудистой смерти, усугубление сердечной недостаточности)	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Reich и соавт. 2005 (EXPRESS)[19]	РКИ фазы 3; DBPC 0–24 с переходом на другую терапию	Инфликсимаб в сравнении с плацебо; затем переход с плацебо на IFX	Сердечная недостаточность / безопасность (без формально определённых MACE)	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения
Gottlieb и соавт. 2003[20]	24-недельное двойное слепое РКИ	Этанерцепт в сравнении с плацебо	Серьёзные сердечно-сосудистые события, зарегистрированные как серьёзные нежелательные явления	Низкий	Низкий	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения	Некоторые опасения

ADA — адалимумаб; DBPC — двойной слепой плацебо-контролируемый; ETN — этанерцепт; IFX — инфликсимаб; MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ — инфаркт миокарда; PASI — индекс площади и тяжести псориаза; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; REACH — рандомизированная оценка адалимумаба при хроническом бляшечном псориазе кистей и стоп; RoB2 — инструмент оценки риска систематической ошибки, версия 2; VOYAGE 1 — исследование фазы III по сравнению гуселькумаба с адалимумабом и плацебо при псориазе средней и тяжёлой степени.

- **Таблица 3. Оценка риска систематической ошибки в наблюдательных исследованиях с помощью ROBINS-I.[21–24]**

Исследование и год	Дизайн / источник	Исследуемая терапия в сравнении с контрольной	Исход	D1: Влияние вмешивающихся факторов	D2: Отбор участников	D3: Классификация вмешательств	D4: Отклонения от запланированных вмешательств	D5: Отсутствующие данные	D6: Измерение исходов	D7: Выбор представленного результата	Общая оценка
Puig и соавт. 2022[21]	Проспективный регистр BADBIR (Великобритания/ Республика Ирландия)	SDZ-ADL в сравнении с традиционными системными препаратами	ИМ / серьёзное кардиальное нежелательное явление	Умеренный	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный	Умеренный
Rungapiromnan и соавт. 2020[22]	Проспективное когортное исследование (регистр BADBIR; 2007–2016)	Устекинумаб в сравнении с иФНО (включая сравнения с адалимумабом и МТХ)	Крупные сердечно-сосудистые события (ОКС/НС/ ИМ/инсульт)	Умеренный	Умеренный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный
Shaaban и соавт. 2018[23]	Ретроспективное когортное исследование (электронные медицинские карты больницы Фарвания, Кувейт; 2008–2014)	иФНО ≥ 3 месяцев в сравнении с МТХ ≥ 3 месяцев и с наружной терапией	Инфаркт миокарда, потребовавший госпитализации	Серьёзный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Серьёзный
Wu и соавт. 2012[24]	Ретроспективное когортное исследование (KPSC; 2004–2010)	иФНО ≥ 2 месяцев в сравнении с наружной терапией / пероральной терапией–фототерапией	Впервые возникший инфаркт миокарда	Серьёзный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Умеренный	Серьёзный

ОКС — острый коронарный синдром; BADBIR — регистр биологических препаратов и иммуномодуляторов Британской ассоциации дерматологов; EHR — электронная медицинская карта; KPSC — Kaiser Permanente Southern California; ИМ — инфаркт миокарда; МТХ — метотрексат; ROBINS-I — инструмент оценки риска систематической ошибки в нерандомизированных исследованиях вмешательств; ROI — Республика Ирландия; SDZ-ADL — биоаналог адалимумаба; иФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли; НС — нестабильная стенокардия; UK — Соединённое Королевство.

- **Таблица 4. Уверенность в доказательствах по GRADE в отношении сердечно-сосудистых исходов, связанных с применением ингибиторов ФНО у взрослых с бляшечным псориазом.**

Оценка уверенности в доказательствах							Число пациентов		Эффект		Уверенность в доказательствах	Важность
Число исследований	Дизайн исследований	Риск систематической ошибки	Несогласованность	Косвенность	Неточность	Другие факторы	Вмешательство	Сравнение	Относительный эффект (95% ДИ)	Абсолютный эффект (95% ДИ)		
MACE												
5	Рандомизированные исследования	Серьёзные ограничения[a]	Нет серьёзных ограничений	Серьёзные ограничения[b]	Серьёзные ограничения[c]	Нет	6/1112 (0,5%)	1/446 (0,2%)	RR 1,11 (от 0,30 до 4,15)	На 0 меньше на 1000 (от 2 меньше до 7 больше)	⊕◯◯◯ Очень низкая[a,b,c]	КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЙ
ИМ												
3	Рандомизированные исследования	Серьёзные ограничения[a]	Нет серьёзных ограничений	Серьёзные ограничения[b]	Серьёзные ограничения[c]	Нет	3/720 (0,4%)	0/284 (0,0%)	RR 1,23 (от 0,20 до 7,62)	На 0 меньше на 1000 (от 0 меньше до 0 меньше)	⊕◯◯◯ Очень низкая[a,b,c]	КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЙ
Инсульт												
3	Рандомизированные исследования	Серьёзные ограничения[d]	Нет серьёзных ограничений	Серьёзные ограничения[b]	Серьёзные ограничения[c]	Нет	2/730 (0,3%)	1/249 (0,4%)	RR 0,60 (от 0,10 до 3,59)	На 2 меньше на 1000 (от 4 меньше до 10 больше)	⊕◯◯◯ Очень низкая[b,c,d]	КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЙ
Застойная сердечная недостаточность												
3	Рандомизированные исследования	Серьёзные ограничения[a]	Нет серьёзных ограничений	Серьёзные ограничения[b]	Серьёзные ограничения[c]	Нет	3/972 (0,3%)	0/529 (0,0%)	RR 1,87 (от 0,30 до 11,44)	На 0 меньше на 1000 (от 0 меньше до 0 меньше)	⊕◯◯◯ Очень низкая[a,b,c]	ВАЖНЫЙ
MACE — иФНО в сравнении с наружной терапией — длительные наблюдательные исследования												
2	Наблюдательные исследования	Очень серьёзные ограничения[e]	Нет серьёзных ограничений	Нет серьёзных ограничений	Нет серьёзных ограничений	Нет	47/2731 (1,7%)	224/7448 (3,0%)	RR 0,57 (от 0,42 до 0,78)	На 13 меньше на 1000 (от 17 меньше до 7 меньше)	⊕⊕◯◯ Низкая[e]	КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЙ
MACE — иФНО в сравнении с пероральной терапией/фототерапией — длительные наблюдательные исследования												
4	Наблюдательные исследования	Очень серьёзные ограничения[e]	Нет серьёзных ограничений	Нет серьёзных ограничений	Нет серьёзных ограничений	Нет	71/6071 (1,2%)	165/11 536 (1,4%)	RR 1,04 (от 0,75 до 1,45)	На 1 больше на 1000 (от 3	⊕⊕◯◯ Низкая[e]	КРИТИЧЕСКИ ВАЖНЫЙ

ДИ — доверительный интервал; RR — относительный риск.
Пояснения:
[a] Уверенность в доказательствах снижена из-за риска систематической ошибки: в одном исследовании риск был высоким, а несколько исследований вызывали некоторые опасения.
[b] Уверенность в доказательствах снижена из-за косвенности, поскольку сердечно-сосудистые исходы оценивались преимущественно как события, характеризующие безопасность, а не как первичные конечные точки.
[c] Уверенность в доказательствах снижена из-за неточности вследствие малого числа событий, ограниченной статистической мощности и широких доверительных интервалов.
[d] Уверенность в доказательствах снижена из-за риска систематической ошибки, поскольку общая оценка по RoB 2 соответствовала категории «Некоторые опасения».
[e] Уверенность в доказательствах снижена на два уровня из-за риска систематической ошибки в наблюдательных исследованиях, главным образом вследствие остаточного влияния вмешивающихся факторов и смешения, обусловленного показаниями к назначению лечения.

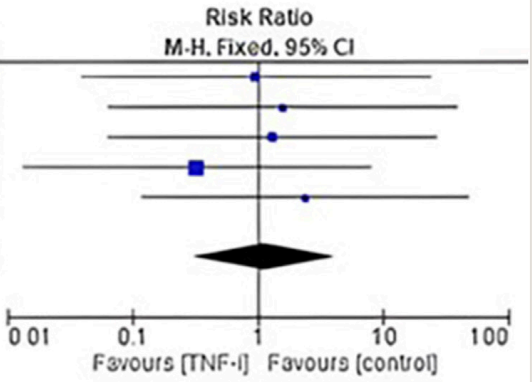
Оценка уверенности в доказательствах							Число пациентов		Эффект		Уверенность в доказательствах	Важность
Число исследований	Дизайн исследований	Риск систематической ошибки	Несогласованность	Косвенность	Неточность	Другие факторы	Вмешательство	Сравнение	Относительный эффект (95% ДИ)	Абсолютный эффект (95% ДИ)		
										меньше до 7 больше)		

ДИ — доверительный интервал; RR — относительный риск.
Пояснения:
[a] Уверенность в доказательствах снижена из-за риска систематической ошибки: в одном исследовании риск был высоким, а несколько исследований вызывали некоторые опасения.
[b] Уверенность в доказательствах снижена из-за косвенности, поскольку сердечно-сосудистые исходы оценивались преимущественно как события, характеризующие безопасность, а не как первичные конечные точки.
[c] Уверенность в доказательствах снижена из-за неточности вследствие малого числа событий, ограниченной статистической мощности и широких доверительных интервалов.
[d] Уверенность в доказательствах снижена из-за риска систематической ошибки, поскольку общая оценка по RoB 2 соответствовала категории «Некоторые опасения».
[e] Уверенность в доказательствах снижена на два уровня из-за риска систематической ошибки в наблюдательных исследованиях, главным образом вследствие остаточного влияния вмешивающихся факторов и смешения, обусловленного показаниями к назначению лечения.

MACE

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bachelez et al 2015	1	335	0	107	17.2%	0.96 [0.04, 23.50]
Blauvelt et al 2017	1	333	0	174	14.9%	1.57 [0.06, 38.38]
Cai et al 2017	2	338	0	87	18.0%	1.30 [0.06, 26.79]
Gottlieb et al 2003	0	57	1	55	34.6%	0.32 [0.01, 7.74]
Leonardi et al 2011	2	49	0	23	15.3%	2.40 [0.12, 48.07]
Total (95% CI)		1112		446	100.0%	1.11 [0.30, 4.15]
Total events	6		1			

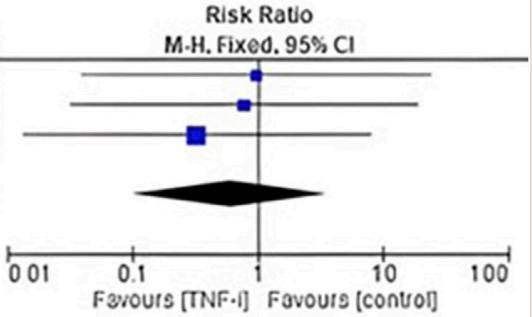
Heterogeneity: Chi² = 0.90, df = 4 (P = 0.92); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)



Stroke

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bachelez et al 2015	1	335	0	107	24.6%	0.96 [0.04, 23.50]
Cai et al 2017	1	338	0	87	25.8%	0.78 [0.03, 18.95]
Gottlieb et al 2003	0	57	1	55	49.6%	0.32 [0.01, 7.74]
Total (95% CI)		730		249	100.0%	0.60 [0.10, 3.59]
Total events	2		1			

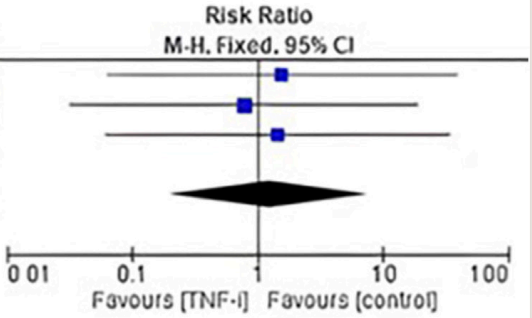
Heterogeneity: Chi² = 0.26, df = 2 (P = 0.88); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.56 (P = 0.57)



MI

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Blauvelt et al 2017	1	333	0	174	30.9%	1.57 [0.06, 38.38]
Cai et al 2017	1	338	0	87	37.3%	0.78 [0.03, 18.95]
Leonardi et al 2011	1	49	0	23	31.8%	1.44 [0.06, 34.06]
Total (95% CI)		720		284	100.0%	1.23 [0.20, 7.62]
Total events	3		0			

Heterogeneity: Chi² = 0.11, df = 2 (P = 0.95); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)



CHF

Study or Subgroup	Experimental Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Elewski et al 2017	1	109	0	108	27.2%	2.97 [0.12, 72.18]
Leonardi et al 2011	1	49	0	23	36.5%	1.44 [0.06, 34.06]
Menter et al 2008	1	814	0	398	36.3%	1.47 [0.06, 35.97]
Total (95% CI)		972		529	100.0%	1.87 [0.30, 11.44]
Total events	3		0			

Heterogeneity: Chi² = 0.13, df = 2 (P = 0.94); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)

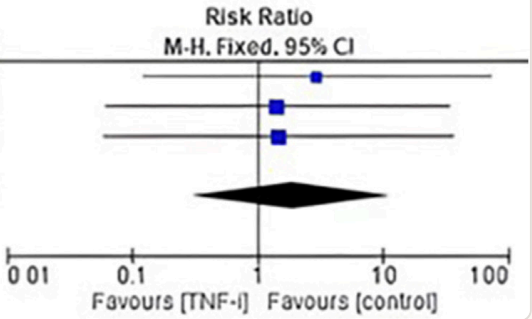
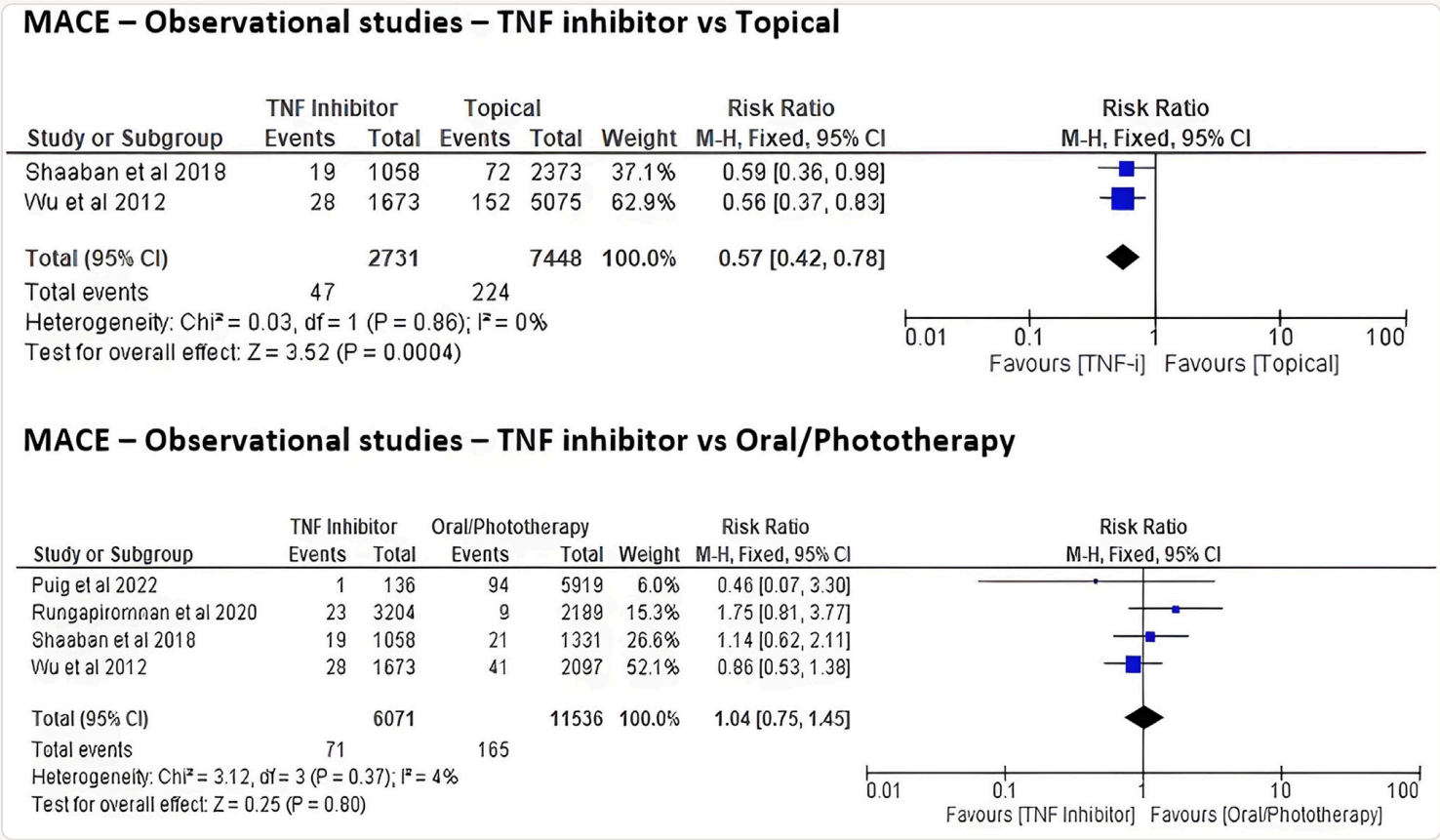


Рис. 2. Лесовидные диаграммы крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), инсульта, инфаркта миокарда (MI; ИМ) и застойной сердечной недостаточности (CHF) в клинических исследованиях ингибиторов ФНО по сравнению с контролем.

Обозначения на диаграммах: Study or Subgroup — исследование или подгруппа; Experimental — группа исследуемой терапии; Control — контрольная группа; Events — число событий; Total — общее число пациентов; Weight — вес исследования; Risk Ratio — относительный риск; M-H, Fixed, 95% CI — метод Мантеля–Хензеля, модель с фиксированным эффектом, 95% ДИ; Total (95% CI) — объединённая оценка (95% ДИ); Total events — общее число событий; Heterogeneity — неоднородность; Chi² — χ^2; df — число степеней свободы; Test for overall effect — проверка общего эффекта; Favours [TNF-i] — в пользу ингибиторов ФНО; Favours [control] — в пользу контроля; Stroke — инсульт; et al. — и соавт.



• **Рис. 3. Лесовидные диаграммы объединённых анализов сердечно-сосудистых событий в наблюдательных исследованиях, сравнивавших ингибиторы ФНО с наружной терапией и с пероральной терапией/фототерапией.**

Верхняя диаграмма: MACE — наблюдательные исследования — ингибиторы ФНО по сравнению с наружной терапией. Нижняя диаграмма: MACE — наблюдательные исследования — ингибиторы ФНО по сравнению с пероральной терапией/фототерапией.

Обозначения на диаграммах: MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; Study or Subgroup — исследование или подгруппа; TNF Inhibitor — ингибитор ФНО; Topical — наружная терапия; Oral/Phototherapy — пероральная терапия/фототерапия; Events — число событий; Total — общее число пациентов; Weight — вес исследования; Risk Ratio — относительный риск; M-H, Fixed, 95% CI — метод Мантеля–Хензеля, модель с фиксированным эффектом, 95% ДИ; Total (95% CI) — объединённая оценка (95% ДИ); Total events — общее число событий; Heterogeneity — неоднородность; Chi² — χ^2; df — число степеней свободы; Test for overall effect — проверка общего эффекта; Favours [TNF-i] / Favours [TNF inhibitor] — в пользу ингибиторов ФНО; Favours [Topical] — в пользу наружной терапии; Favours [Oral/Phototherapy] — в пользу пероральной терапии/фототерапии; et al. — и соавт.

Сердечно-сосудистая смерть. Имеющихся данных было недостаточно.

Вторичные исходы

Сердечная недостаточность. В клинических исследованиях за период наблюдения от 16 до 26 недель значимых различий между группами по застойной сердечной недостаточности не выявлено. Во всех включённых исследованиях адалимумаб сравнивали с плацебо; зарегистрировано 3 события у 972 пациентов в группе адалимумаба и ни одного события у 529 пациентов в группе плацебо (RR = 1,87; 95% ДИ

0,30–11,44; I^2 = 0%) (рис. 2); уверенность в доказательствах была очень низкой (табл. 4).[11,15,17] Анализ чувствительности дал согласующиеся результаты: оценки RR составили 1,45 (95% ДИ 0,15–13,79),[15,17] 2,11 (95% ДИ 0,23–19,54)[11,17] и 2,09 (95% ДИ 0,23–19,11).[11,15]

Смертность от всех причин, фибрилляция предсердий и венозная тромбоэмболия. Имеющихся данных было недостаточно.

Обсуждение

Результаты настоящего обзора свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ФНО не было связано с явным повышением риска крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени, что подтверждает в целом приемлемый профиль сердечно-сосудистой безопасности в краткосрочной перспективе. Это имеет клиническое значение, поскольку ингибиторы ФНО применяют в популяции, для которой характерны персистирующее системное воспаление и повышенный сердечно-сосудистый риск. Однако отсутствие статистически значимых различий следует интерпретировать с осторожностью, поскольку низкая частота событий и короткая продолжительность наблюдения во включённых исследованиях снижают как точность оценок, так и возможность выявить небольшие, но клинически значимые эффекты в отношении твёрдых сердечно-сосудистых исходов.[12–15,20] В анализах наблюдательных исследований со стратификацией по терапии сравнения объединённый риск при применении ингибиторов ФНО был ниже, чем при наружной терапии,[23,24] но не при сравнении с пероральной терапией или фототерапией.[21–24] Такая картина, вероятно, отражает различия в выборе терапии сравнения, исходной тяжести заболевания и остаточное влияние вмешивающихся факторов, а не истинную биологическую противоречивость. В частности, на оценки, полученные в наблюдательных исследованиях, могли повлиять смешение, обусловленное показаниями к назначению лечения, исходные различия в тяжести псориаза и различия в коррекции сердечно-сосудистого риска.[23,24] В целом результаты настоящего обзора скорее подтверждают относительную сердечно-сосудистую безопасность, чем позволяют сделать окончательный вывод о кардиопротекции.

Эти результаты в целом согласуются с предшествующими систематическими обзорами и метаанализами. Mangkorntongsakul и соавт. не выявили значимых различий в риске MACE между биологическими препаратами и плацебо, в том числе в подгруппе ингибиторов ФНО, что согласуется с результатами настоящего обзора в отношении рандомизированных исследований.[25] Аналогичным образом Rungapiromnan и соавт. не сообщили о значимых различиях в риске MACE ни для биологических препаратов в целом, ни для ингибиторов ФНО.[26] В совокупности эта согласованность укрепляет вывод об отсутствии явного сигнала серьёзного сердечно-сосудистого вреда при краткосрочной терапии ингибиторами ФНО. Тем не менее настоящий обзор предлагает более конкретную интерпретацию, показывая, что благоприятный сигнал, наблюдавшийся в исследованиях реальной клинической практики, не был одинаковым при всех вариантах терапии сравнения. Это указывает на то, что любую потенциальную сердечно-сосудистую пользу следует интерпретировать с учётом терапевтического и методологического контекста каждого исследования.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Galajda и соавт. оценивали ингибиторы ФНО при различных иммунноопосредованных воспалительных заболеваниях и сообщили о снижении риска MACE по сравнению с традиционной системной небиологической терапией как в целом, так и в подгруппе псориаза/псориатического артрита.[7] Настоящие результаты представляют более специфичное по заболеванию и исходам обобщение, сосредоточенное на взрослых с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени. Более сдержанную интерпретацию в настоящем обзоре могут объяснять несколько методологических различий. Galajda и соавт. объединяли скорректированные отношения рисков и отношения показателей заболеваемости, полученные преимущественно в наблюдательных исследованиях более широких популяций с иммунноопосредованными воспалительными заболеваниями. В настоящем обзоре рандомизированные и наблюдательные данные анализировали отдельно, включали только

исследования бляшечного псориаза, учитывали данные плацебо-контролируемых исследований, стратифицировали наблюдательные анализы по типу терапии сравнения и отдавали приоритет клиническим сердечно-сосудистым исходам, определённым или зарегистрированным в когортах пациентов именно с псориазом.

Настоящий обзор имеет несколько ограничений. Во-первых, большая часть имеющихся доказательств получена в клинических исследованиях, которые были направлены не на специальную оценку сердечно-сосудистых исходов, а на оценку дерматологической эффективности и общей безопасности, что снижает статистическую мощность для выявления различий по редким событиям, таким как MACE, инфаркт миокарда или инсульт.[12–15,20] Кроме того, продолжительность наблюдения, как правило, была короткой, поэтому рандомизированные данные более информативны в отношении краткосрочной сердечно-сосудистой безопасности, чем в отношении потенциального влияния ингибиторов ФНО на поздние атеротромботические исходы.[12,13,15,20] Несколько анализов также основывались на ограниченном числе исследований и событий, что снижает точность оценок и требует осторожной интерпретации результатов.[12–15] Ещё одним важным ограничением является неоднородность определений и представления сердечно-сосудистых исходов во включённых исследованиях. В некоторых исследованиях MACE оценивали как прямо определённый комбинированный исход, тогда как в других сердечно-сосудистые события регистрировали как серьёзные нежелательные явления или отдельные исходы, что ограничивает сопоставимость исследований и согласованность результатов объединённого анализа. Кроме того, наблюдательные данные были подвержены остаточному влиянию вмешивающихся факторов и смешению, обусловленному показаниями к назначению лечения, что ограничивает возможность установить убедительные причинно-следственные связи между применением ингибиторов ФНО и наблюдаемыми сердечно-сосудистыми исходами.[21–24]

С клинической точки зрения эти результаты позволяют рассматривать ингибиторы ФНО как обоснованный вариант лечения пациентов с псориазом средней и тяжёлой степени при отсутствии согласующихся между собой данных о сердечно-сосудистом вреде в краткосрочной перспективе. Однако выбор терапии должен основываться не на ожидании доказанной кардиопротекции, а на комплексной оценке эффективности, сопутствующих заболеваний и общего профиля безопасности для каждого пациента.[5] Кроме того, ведение этих пациентов должно включать систематическую оценку и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, поскольку снижение общего риска, вероятно, зависит как от контроля системного воспаления, так и от надлежащего лечения сопутствующих кардиометаболических заболеваний.[27]

Заключение

Применение ингибиторов ФНО не было связано с явным повышением риска крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжёлой степени. Имеющиеся доказательства подтверждают приемлемый профиль сердечно-сосудистой безопасности в краткосрочной перспективе, хотя и не позволяют сделать окончательный вывод о кардиопротективном эффекте. Для более точного определения влияния этих препаратов на клинические сердечно-сосудистые исходы необходимы более крупные исследования с более длительным наблюдением.

Доступность исследовательских данных

Весь набор данных, на котором основаны результаты настоящего исследования, опубликован в этой статье.

Финансовая поддержка

Не заявлена.

Вклад авторов

См. оригинал.

Конфликт интересов

Не заявлен.

Приложение А. Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к этой статье доступны в онлайн-версии по DOI: https://doi.org/10.1016/j.abd.2026.501473.

Редактор

Хирам Ларанжейра де Алмейда — младший.

Литература

1. Armstrong AW, Blauvelt A, Callis Duffin K, Huang YH, Savage LJ, Guo L, et al. Psoriasis. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:45.
2. Kaiser H, Näslund-Koch C, Kvist-Hansen A, Skov L. Does systemic anti-psoriatic treatment impact the risk of cardiovascular disease? A review over cardiovascular imaging studies. Dermatol Ther (Heidelb). 2024;14:303–21.
3. Svedbom A, Mallbris L, González-Cantero Á, Playford M, Wu C, Mehta NN, et al. Skin inflammation, systemic inflammation, and cardiovascular disease in psoriasis. JAMA Dermatol. 2025;161:81–6.
4. Mateu-Arrom L, Puig L. Choosing the right biologic treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: the impact of comorbidities. Expert Rev Clin Pharmacol. 2024;17:363–79.
5. Mehta H, Narang T, Dogra S, Handa S, Hatwal J, Batta A. Cardiovascular considerations and implications for treatment in psoriasis: an updated review. Vasc Health Risk Manag. 2024;20:215–29.
6. Mattay SS, Zamani M, Saturno D, Loftus EV Jr, Ciorba MA, Yarur A, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in immune-mediated inflammatory disorders on biologics and small molecules: network meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:961-970.e12.
7. Galajda NÁ, Meznerics FA, Mátrai P, Fehérvári P, Lengyel AS, Kolonics MV, et al. Reducing cardiovascular risk in immune-mediated inflammatory diseases: tumour necrosis factor inhibitors compared to conventional therapies — a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38:1070–88.
8. Lin TL, Fan YH, Fan KS, Juan CK, Chen YJ, Wu CY. Cardiovascular disease risk in patients with psoriasis receiving biologics targeting TNF-α, IL-12/23, IL-17, and IL-23: a population-based retrospective cohort study. PLoS Med. 2025;22:e1004591.
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al [cited 2026 Apr 6]. Available from: RoB 2: a revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. Version 2.0. London: Cochrane; 2019 https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
11. Elewski BE, Okun MM, Papp K, Baker CS, Crowley JJ, Guillet G, et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2018;78:90-99.e1.
12. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi LY, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31:89–95.
13. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017;76:405–17.
14. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. Lancet. 2015;386:552–61.
15. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tyring SK, Wasel N, Vender R, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arch Dermatol. 2011;147:429–36.
16. Adalimumab M04-688 Study GroupAsahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II/III randomized controlled study. J Dermatol. 2010;37:299–310.
17. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58:106–15.

18. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2007;143:719–26.
19. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet. 2005;366:1367–74.
20. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol. 2003;139:1627–32.
21. Puig L, Shams K, Furlan F, Salvati C, Romero E, Fan J, et al. Real-world effectiveness and safety of SDZ-ADL (adalimumab biosimilar) in patients with psoriasis from the British Association of Dermatologists Biologic and Immunomodulators Register (BADBIR). Biologics. 2022;2:213–25.
22. Rungapiromnan W, Mason KJ, Lunt M, McElhone K, Burden AD, Rutter MK, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:769–78.
23. Shaaban D, Al-Mutairi N. The effect of tumor necrosis factor inhibitor therapy on the incidence of myocardial infarction in patients with psoriasis: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2018;29:3–7.
24. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148:1244–50.
25. Mangkorntongsakul V, Joseph JS, Pham JP, Smith SD, Chow CK, Smith AD, et al. Biologic therapies and major cardiovascular events in psoriasis: updated systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2025;15:3547–60.
26. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2017;176:890–901.
27. Song WB, Soffer DE, Gelfand JM. Using guidelines of care to lower cardiovascular risk in patients with psoriasis. Dermatol Clin. 2024;42:417–28.