

# Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита

Бабаева А.Р.<sup>1</sup>, Калинина Е.В.<sup>1</sup>, Каратеев Д.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

<sup>1</sup>400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1;

<sup>2</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В Российской Федерации пока нет достаточного опыта применения тофацитиниба (ТОФА) у больных РА, в связи с этим особый интерес представляют все наблюдения, в которых использовали этот препарат в реальной клинической практике.

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности ТОФА в открытом несравнительном исследовании у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR под воздействием стандартной болезнью-модифицирующей терапии и не получавших ранее препараты из группы биологических агентов.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 5 пациентов с достоверным диагнозом РА: 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст 53 года). У всех пациентов имела развернутая клиническая стадия РА с эрозивным артритом (III рентгенологическая стадия) и преимущественным поражением мелких суставов кистей. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 4 больных, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) — у 1 пациентки. На момент включения в исследование пациенты получали базисную терапию стандартными противоревматическими средствами. В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (10 мг/сут), причем 4 больных получали монотерапию ТОФА (1 — из-за плохой переносимости, 3 — из-за низкой приверженности лечению), 1 пациентка — комбинацию ТОФА и метотрексата (МТ) в дозе 10 мг/нед. В комбинации с ТОФА 2 пациента продолжили прием метилпреднизолона (который получали уже продолжительное время) в дозе 4 мг/сут. Длительность терапии ТОФА составила 3 мес.

**Результаты.** Показано, что ТОФА в дозе 10 мг/сут обладает высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью. Под воздействием 3-месячного курса базисной терапии ТОФА (4 пациента) и его комбинации с МТ (1 пациентка) отмечены существенное снижение активности РА по индексу DAS28, а также значимое клиническое улучшение по критериям ACR 20/50/70. Положительная динамика клинических показателей сочеталась с уменьшением уровня маркеров иммунного воспаления: СРБ и РФ в крови, вплоть до феномена сероконверсии у 1 пациентки.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать ТОФА для лечения РА при неэффективности стандартных базисных средств или противопоказаниях к их применению.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы JAK-киназ; тофацитиниб.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев; karateev@iramn.ru

**Для ссылки:** Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28–32.

## Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis

Babaeva A.R.<sup>1</sup>, Kalinina E.V.<sup>1</sup>, Karateev D.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>1</sup>1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131;

<sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The Russian Federation has not got sufficient experience with tofacitinib (TOFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) so far; in this connection, all follow-ups using this drug in real clinical practice are of particular interest.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of TOFA in an open-label noncomparative trial of RA patients who have failed to achieve low disease activity or remission in compliance with the EULAR criteria after standard disease-modifying therapy and who have been previously untreated with drugs from a group of biological agents.

**Subjects and methods.** Five patients (4 women and 1 men, whose age was 45 to 58 years (mean age 53 years)) with a valid diagnosis of RA were followed up. All the patients had an advanced clinical stage of RA with erosive arthritis (X-ray Stage III), predominantly involving the minor hand joints. Seropositive and seronegative (for rheumatoid factor (RF)) RA was diagnosed in 4 and 1 patients, respectively. At the inclusion into the study, the patients received disease-modifying antirheumatic drugs. Due to the remaining disease activity, all the patients were given TOFA in a dose of 5 mg twice daily (10 mg/day); moreover, 4 patients received its monotherapy (1 because of intolerability and 3 because of noncompliance); 1 female patient took a combination of TOFA and methotrexate (MT) in a dose of 10 mg/week. Two patients continued to use methylprednisolone 4 mg/day (that had been long taken) in combination with TOFA. The duration of TOFA therapy was 3 months.

**Results.** TOFA 10 mg/day showed high therapeutic efficacy and good tolerability. Three-month disease-modifying therapy with TOFA (4 patients) and its combination with MT (1 patient) resulted in a considerable reduction in DAS28 scores and a significant clinical improvement in ACR 20/50/70 responses. Positive clinical changes were associated with a reduction in the blood level of immune markers (C-reactive

protein and RF) up to the seroconversion phenomenon in one female patient.

**Conclusion.** The findings allow TOFA to be recommended for the treatment of RA in case of the inefficiency of standard disease-modifying agents or contraindications to their use.

**Key words:** rheumatoid arthritis; biological agents; JAK-kinase inhibitors; tofacitinib.

**Contact:** Dmitry Evgenyevich Karateev; [karateev@irramn.ru](mailto:karateev@irramn.ru)

**For reference:** Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28–32.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-28-32>

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое заболевание суставов иммуновоспалительного генеза, приводящее к тяжелой инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. Как известно, течение РА в типичных случаях носит неуклонно прогрессирующий характер с развитием тяжелого эрозивного поражения хряща и подлежащей кости, часто в сочетании с внесуставными (системными) проявлениями. Согласно классификации, предложенной Р. Emery и соавт. [1], может быть выделена особая форма резистентного РА, характеризующаяся сохраняющейся высокой активностью заболевания и/или прогрессирующим эрозивным процессом, несмотря на рациональную терапию. Современная концепция лечения РА («*Treat to target*» – «Лечение до достижения цели») [2] предусматривает обязательное применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и, при необходимости, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для достижения и поддержания ремиссии либо минимальной активности заболевания. В соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями [3], терапия РА должна начинаться с применения традиционных БПВП из группы иммунодепрессантов: метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛЕФ), сульфасалазина, гидроксихлорохина. При неэффективности монотерапии или комбинированной терапии указанными средствами должны быть применены ГИБП антицитокинового действия, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ингибиторы биологических эффектов интерлейкина (ИЛ) 6 или модуляторы активности иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов) [4, 5].

Несмотря на большой арсенал противоревматических средств, который в последние годы пополняется новыми препаратами из группы ГИБП, достижение клинической ремиссии или минимальной активности заболевания у пациентов с резистентным РА остается трудной задачей [6]. Это может быть связано с плохой переносимостью терапевтических доз стандартных БПВП, противопоказаниями к их применению, а также развитием нежелательных реакций (НР), требующих отмены терапии. Частыми причинами, сдерживающими длительное применение биологических агентов, являются снижение их терапевтического эффекта в процессе лечения (в значительном числе случаев связанное с иммуногенностью препаратов, преимущественно из группы моноклональных антител), а также НР, включая инфекции, аллергические реакции и др.

С учетом этого оправдан интерес к поиску новых средств патогенетической терапии РА, влияющих на ключевые механизмы развития иммунного воспаления. К таким механизмам относятся внутриклеточные сигнальные системы, в частности система JAK-STAT, которая обеспечивает передачу информации от рецепторов к ядру клетки и тем са-

мым влияет на транскрипцию ДНК [4, 7]. JAK (Янус-киназа, Janus kinase, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображению древнеримского бога Януса) – одна из разновидностей тирозинкиназы. JAK представляет собой часть внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящей из Янус-киназы и сигнального белка – трансдуктора и активатора транскрипции STAT (**Janus kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription**). Ферменты из группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором Янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные путем фосфорилирования белки STAT проникают в ядро клетки, где самостоятельно или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином. Таким образом, JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В целом их функция заключается в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов, в частности ИЛ6, и обеспечении ответа на эти сигналы функциональной активации клеток-мишеней – пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и др. Сигнальная система JAK-STAT играет важную роль при многих патологических процессах, в том числе при полицитемии (когда наблюдается мутация JAK2, и других гематологических заболеваниях), а также при аутоиммунной патологии, в частности при реакциях «трансплантат против хозяина», при бронхиальной астме и РА.

В последние годы для лечения РА был предложен новый препарат из класса ингибиторов JAK-киназ – тофациитиниб (ТОФА), низкомолекулярный пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладающий химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и характеризуется функциональной специфичностью по отношению к JAK2. Тем самым обеспечивается прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы: сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки, и биологические эффекты цитокина не осуществляются [4]. В зарубежной литературе последних лет представлены убедительные данные о высокой эффективности и хорошей переносимости ТОФА, полученные при клинических испытаниях этого препарата у больных РА [1, 8, 9]. В Российской Федерации пока нет достаточного опыта применения ТОФА у больных РА, в связи с этим особый интерес представляют все наблюдения, в которых использовали этот препарат в реальной клинической практике. В клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета для лече-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ния пациентов РА ТОФА был применен впервые.

**Целью** настоящего наблюдения явилась оценка эффективности и безопасности ТОФА в открытом несравнительном исследовании у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR под воздействием стандартной болезнь-модифицирующей терапии и не получавших ранее препараты из группы биологических агентов.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 5 пациентов с достоверным диагнозом РА: 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст 53 года). У всех пациентов имелась развернутая клиническая стадия РА с эрозивным артритом (III рентгенологическая стадия) и преимущественным поражением мелких суставов кистей. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 4 больных, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) – у 1 пациентки. Все включенные в исследование пациенты были серопозитивны по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Степень активности заболевания по индексу DAS28 варьировала от 4,70 до 6,43 балла (в среднем  $5,26 \pm 2,1$  балла), причем у 4 пациентов была высокая активность РА (DAS28 >5,1). На момент включения в исследование пациенты получали базисную терапию стандартными противоревматическими средствами: 3 – МТ 12,5 мг/нед, 1 – ЛЕФ 20 мг/сут в комбинации с метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут, 1 больной ранее проводилась терапия МТ, но в связи с 2–3-кратным повышением уровня печеночных ферментов МТ был отменен и назначен только метлпреднизолон в дозе 4 мг/сут. Ни один больной не имел опыта применения ГИБП.

В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (10 мг/сут), причем 4 больных получали монотерапию ТОФА (1 – из-за плохой переносимости, 3 – из-за низкой приверженности лечению), 1 пациентка – комбинацию ТОФА и МТ в дозе 10 мг/нед. В комбинации с ТОФА 2 пациента продолжили прием метилпреднизолона (который получали уже продолжительное время) в дозе 4 мг/сут.

Длительность терапии ТОФА составила 3 мес, в течение этого време-

ни проводился ежемесячный мониторинг эффективности и безопасности используемой схемы лечения. Перед назначением ТОФА всем пациентам проведено стандартное обследование для исключения туберкулеза и латентной вирусной инфекции (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, диаскин-тест, исследование маркеров вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции).

Об эффективности терапии ТОФА судили по динамике клинических и лабораторных показателей, отражающих активность РА – индекс DAS28, включающий число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), СОЭ по Вестергрену. Наряду с этим учитывали динамику общепринятых иммунологических показателей – СРБ и РФ как наиболее важных маркеров клинико-иммунологической активности ревматоидного процесса. Оценку безопасности терапии с включением ТОФА проводили путем регистрации возможных НР, связанных с приемом препарата, а также на основании результатов стандартных лабораторных тестов (развернутого общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови – уровень билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, холестерина).

**Результаты.** Результаты мониторинга клинических и лабораторных показателей на протяжении последующих 3 мес лечения представлены в табл. 1 и 2. Как следует из полученных данных, исходные показатели у подавляющего большинства пациентов соответствовали высокой либо умеренной активности заболевания. Уже через 1 мес терапии ТОФА наблюдалась положительная динамика ряда клинических и лабораторных показателей: снижение индекса DAS28, СОЭ, РФ, уровня СРБ; степень снижения индекса DAS28 у пациентов с РА колебалась от 0,35 до 2,18 балла, составив в среднем 0,98 балла (рис. 1). Обращало на себя внимание то, что уже в ранние сроки терапии отмечено снижение СОЭ, РФ и уровня СРБ у всех пациентов (рис. 2). В последующий период (через 2 мес наблюдения) имелась отчетливая тенденция к дальнейше-

Таблица 1. Динамика показателей ЧБС, ЧПС, СОЭ у пациентов с РА через 1, 2, 3 мес терапии ТОФА

№ пациента	ЧБС			ЧПС			ОСЗ пациентом, мм						
	исходно	1 мес	2 мес	3 мес	исходно	1 мес	2 мес	3 мес					
1	9	6	3	3	4	3	3	1	0	71	58	40	48
2	16	11	5	5	6	4	6	3	2	70	60	54	46
3	8	5	3	3	3	2	3	0	0	66	56	50	50
4	6	3	3	1	3	1	3	1	1	67	50	51	45
5	7	5	4	3	4	3	4	2	1	61	65	32	31
Среднее значение	9,2	6	3,6	3	4	2,6	4	1,4	0,8	67,6	57,8	45,4	44



НР не зарегистрированы ни у одного из 5 пациентов, все контролируемые общепринятые лабораторные показатели оставались в пределах нормы. Эти результаты демонстрируют хорошую переносимость препарата.

**Заключение.** Таким образом, результаты нашего открытого несравнительного клинического исследования, в котором оценивали эффективность и переносимость первого ингибитора Янус-киназы ТОФА у пациентов с РА, свидетельствуют о том, что болезнь-модифицирующая терапия с включением ТОФА позволяет существенно снизить активность РА и уменьшить выраженность им-

мунных сдвигов у пациентов с резистентным РА, не повышая риск НР. Выраженный и быстрый терапевтический эффект как монотерапии ТОФА, так и его комбинации с МТ у пациентов с РА, резистентных к стандартным базисным средствам, дает основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, потенциально конкурирующий с терапией биологическими агентами. Несомненно, малое число больных в исследовании не позволяет делать однозначные и окончательные выводы, тем не менее, эти первые данные представляются весьма многообещающими.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002 Apr;61(4):290–7.
2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al., for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
3. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;(1):84–92. [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):84–92. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-84-92>
4. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;(1):39–44. [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(1):39–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
6. Петров ВИ, Черевкова ЕВ, Солоденкова КС, Бабаева АР. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012;41(1):3–10. [Petrov VI, Cherevkova EV, Solodenkova KS, Babaeva AR. The innovative aspects of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2012;41(1):3–10. (In Russ.)].
7. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фарма-
8. Гаужу-Виаля С, Нам Дж, Рамиро С, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588. Epub 2014 Jan 6.
9. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):124–31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202442. Epub 2013 Mar 12.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.