

Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования

Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проблему эффективного лечения РА нельзя считать решенной, несмотря на успехи в терапии ревматоидного артрита (РА), связанные с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Включение в стратегию лечения новых методов, в частности так называемых малых молекул (синтетических препаратов, действующих на внутриклеточные сигнальные пути), в ревматологической практике представленным препаратом тофацитиниб (ТОФА), весьма актуально.

Цель исследования — определить эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (с-БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), в реальной клинической практике у больных с активным РА.

Материал и методы. Данное открытое продолжающееся исследование представляет собой часть научной программы «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА), изучающей возможности адаптации стратегии «Лечения до достижения цели» к реальной практике в России. Включались больные РА с сохранением умеренной или высокой активности болезни, несмотря на терапию МТ или другими БПВП. Всего был включен 41 больной РА (8 мужчин и 33 женщины, средний возраст — $52,6 \pm 14,2$ года, длительность болезни — $47,2 \pm 49,7$ мес, 82,9% положительны по ревматоидному фактору, 80,5% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28-СОЭ — $5,45 \pm 0,95$, SDAI — $30,2 \pm 12,2$). Все больные ранее получали с-БПВП, 12 (29,3%) — ГИБП (от 1 до 4 препаратов). ТОФА был назначен 40 пациентам в сочетании с МТ и 1 больному в сочетании с лефлуномидом, внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью повышения дозы до 10 мг 2 раза в день. К настоящему моменту 37 больных получали ТОФА в течение 3 мес, в том числе 12 больных — в течение 6 мес.

Результаты. ТОФА назначался как препарат 2-й линии (безуспешная терапия с-БПВП) — у 29 (70,7%) пациентов, 3-й линии (безуспешная терапия с-БПВП и ГИБП) — у 12 (29,3%), переход на дозу 10 мг 2 раза в день осуществлен у 13 (31,2%) больных в среднем через $11,2 \pm 1,7$ нед после начала лечения. Отмен ТОФА за рассматриваемый период не было. На фоне терапии ТОФА наблюдалось достоверное снижение активности болезни уже через 4 нед. К 3 мес 27% больных достигли низкой активности заболевания (НАЗ), 29,7% — ремиссии (SDAI), 35% имели $HAQ \leq 0,5$; к 6 мес — соответственно 41,7, 41,7 и 67%. Достоверных различий в отношении подавления активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначали ТОФА, не обнаружено. Наблюдалось быстрое уменьшение размера ревматоидных узелков на фоне терапии ТОФА. Случаев серьезных нежелательных реакций (НР), серьезных инфекций не отмечено.

Выводы. Терапия ТОФА позволяет быстро добиться целей T2T у большинства пациентов (к 3 мес — у 56,7% больных, а к 6 мес — у 83,4%) при назначении в качестве препарата 2-й и 3-й линии терапии РА, поэтому препарат вполне успешно может «встраиваться» в стратегию лечения РА наряду с ГИБП. Препарат эффективно подавляет гранулематозное воспаление (на примере ревматоидных узелков), отличается достаточной безопасностью (отсутствие серьезных НР).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тофацитиниб; малые молекулы; стратегия лечения T2T.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. Современная ревматология. 2016;10(2):17–23.

Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy:

Preliminary results of an open-label clinical trial

Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Musiyuk A.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Nasonov E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Despite the advances in the therapy of rheumatoid arthritis (RA), which are associated with the use of biological anti-rheumatic drugs, the problem of effective treatment of RA is not still solved. Inclusion of new methods in treatment strategies, in particular the so-called «small mole-

cules», i.e. synthetic compounds acting on intracellular signaling pathways, such as Tofacitinib (TOFA) approved for use in rheumatologic practice, is very important.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of therapy with TOFA in combination with synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (s-DMARDs), primarily methotrexate (MTX) in patients with active RA in real clinical practice.

Subjects and methods. This ongoing open-label trial is a part of the scientific program «Russian Investigation of Methotrexate and Biologics in Early Active Inflammatory Arthritis» (REMARCA) that explores the possibility of adapting the «treat-to-target» strategy in real practice in Russia. The study included RA patients with moderate to high disease activity despite treatment with MTX or other DMARDs. A total of 41 patients with RA were included (8 males, 33 females; mean age 52.6 ± 14.2 years, disease duration 47.2 ± 49.7 months, 82.9% RF+ and 80.5% anti-CCP+, DAS28-ESR 5.45 ± 0.95 , SDAI 30.2 ± 12.2). All the patients had previously received s-DMARDs; 12 (29.3%) patients also had biological DMARDs (1 to 4 biologics). Oral TOFA 5 mg in combination with MTX or leflunomide was administered twice daily to 40 and 1 patients, respectively, with the possibility of increasing the dose up to 10 mg BID. To date, 37 and 12 patients received TOFA for 3 and 6 months, respectively.

Results. TOFA was used as a second-line drug (after s-DMARDs failure) in 29 (70.7%), as a third line drug (after s-DMARDs and biologics failure) in 12 (29.3%) patients. The dose was escalated to 10 mg BID in 13 (31.2%) patients, on the average, 11.2 ± 1.7 weeks after treatment initiation. TOFA was not discontinued in the reporting period. There was a significant reduction in disease activity following just 4 weeks of TOFA therapy. At 3 months, 27% of patients achieved low disease activity (LDA) by the SDAI; 29.7% had SDAI remission; 35% had HAQ ≤ 0.5 ; at 6 months, LDA, SDAI remission, had HAQ ≤ 0.5 were seen in 41.7, 41.7, and 67%, respectively. There were no significant differences in the suppression of RA activity depending on whether second- or third-line TOFA therapy was performed. There were no serious adverse events (SAEs) or serious infections.

Conclusions. Second- and third-line TOFA therapy allows the majority of patients to quickly achieve the T2T goals (56.7 and 83.4% of patients at 3 and 6 months, respectively), so the drug can be quite successfully «integrated» into the T2T strategy along with biologics. The drug effectively inhibits granulomatous inflammation (by the example of rheumatoid nodules) and shows a sufficient safety (no SAEs).

Key words: rheumatoid arthritis; tofacitinib; small molecules; T2T strategy.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-17-23>

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее серьезных и частых воспалительных ревматических заболеваний. Сложность патогенетических механизмов, разнообразие клинических форм, торпидность течения делают лечение РА непростой задачей [1]. Несмотря на достигнутые за последние 15 лет успехи в терапии РА, в частности внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), задачу эффективного лечения этого заболевания нельзя считать решенной. Применение ГИБП в широкой клинической практике выявило такие проблемы, как иммуногенность и вторичная неэффективность, недостаточный ответ на монотерапию, парентеральный путь введения, который ограничивает использование этих препаратов у ряда пациентов, высокая стоимость. Поэтому разработка и внедрение новых методов лечения РА остаются по-прежнему актуальными. К новым методам относится применение так называемых малых молекул, т. е. синтетических препаратов, действующих на внутриклеточные сигнальные пути, в ревматологической практике пока используется единственный такой препарат – тофациитиниб¹ (ТОФА) [2].

ТОФА – представитель группы ингибиторов Янус-киназ (Jak), имеет следующие отличительные черты:

- представляет собой «малую молекулу», назначается перорально и ингибирует внутриклеточные ферменты (преимущественно Jak1 и Jak3, в меньшей степени Jak2 и тирозинкиназу-2), прерывая внутриклеточные сигнальные пути, через которые осуществляется действие ряда цитокинов [2];

- в России ТОФА зарегистрирован для лечения средне-тяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетиче-

ских базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (MT) [3];

- в текущей версии рекомендаций Ассоциация ревматологов России (АРР) по лечению РА [4] ТОФА рассматривается преимущественно как препарат 3-го ряда, который используют при недостаточном ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли α (и-ФНО α);

- ТОФА назначают внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, при недостаточном ответе возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в день, а также использование как в сочетании с MT, так и в монотерапии.

Поскольку, помимо применения современных противоревматических препаратов, ведущее место в успешном лечении РА принадлежит стратегическим подходам [5], нами проводится первое российское стратегическое исследование «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА) [6], изучающее возможности адаптации международной стратегии «Лечения до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [7] к реальной практике в нашей стране. После официальной регистрации ТОФА в Российской Федерации для лечения РА этот препарат был включен в перечень лекарственных средств, применяемых в рамках исследования РЕМАРКА, с целью изучения возможности оптимальной интеграции его в стратегию T2T. В данной публикации представлены предварительные результаты применения ТОФА в исследовании РЕМАРКА.

Цель исследования – определение эффективности и безопасности терапии, проводимой с применением ТОФА в комбинации с MT (с-БПВП) в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных активным РА с недостаточной эффективностью стабильной дозы с-БПВП.

¹Яквинус®, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмБХ, Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013.

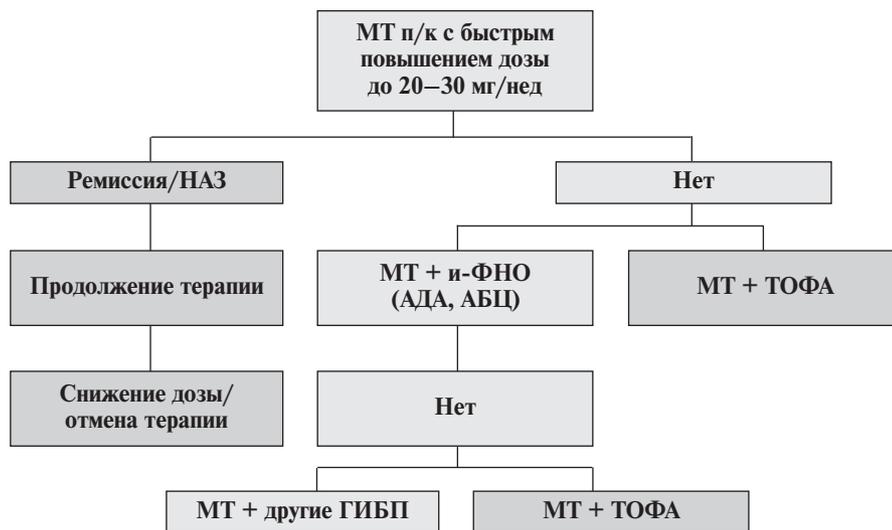


Рис. 1. Схема переключения терапии в рамках исследования РЕМАРКА

Материал и методы. Общий дизайн открытого проспективного исследования РЕМАРКА представлен в предыдущих публикациях [6, 8]. В исследование включали больных с ранней и развернутой клиническими стадиями и умеренной или высокой активностью РА [9]. Терапию начинали с назначения всем больным МТ подкожно (п/к) с быстрым повышением дозы до максимально переносимой. Стратегический характер исследования подразумевал возможность усиления терапии путем перехода на комбинацию МТ + ГИБП (адалимумаб – АДА, абатацепт – АБЦ и др.).

Схема переключения с учетом возможности назначения ТОФА представлена на рис. 1. ТОФА назначали больным, недостаточно ответившим либо на с-БПВП (2-я линия терапии), либо на с-БПВП и ГИБП (3-я линия терапии).

ТОФА назначали в соответствии с официально зарегистрированными в России показаниями. Проведение исследования РЕМАРКА было одобрено Независимым этическим комитетом (НЭК) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включение группы больных для лечения ТОФА было одобрено НЭК ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в виде отдельного дополнения к основному протоколу. Все больные перед включением в исследование давали письменное информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Информированное согласие, подписанное пациентом.
3. РА высокой или средней степени активности. Активность РА определяли на основании следующих критериев: активность на момент включения SDAI ≥ 11 или DAS28 $\geq 3,2$; число припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 ; число болезненных суставов (ЧБС) ≥ 3 ; СОЭ (по Вестергрену) ≥ 28 мм/ч либо СРБ ≥ 10 мг/дл.
4. Недостаточный эффект предшествующей терапии МТ в адекватной (≥ 15 мг/нед) или максимально переносимой дозе или непереносимость МТ.
5. Если ранее применялись ГИБП, то такая терапия (кроме ритуксимаба – РТМ) должна быть завершена не менее чем за 3 мес до включения в исследование, при использовании РТМ – не менее чем за 6 мес.
6. Отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста.

7. Использование контрацепции мужчинами и женщинами детородного возраста на время участия в исследовании.

Критерии исключения:

1. Активный туберкулез, положительная проба Манту (папула ≥ 5 мм) и/или подозрительные на активный туберкулезный процесс рентгенологические изменения в легких в сочетании с положительным диаскинтестом или квантифероновым тестом.

2. Показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина < 90 г/л (9 г/дл) или гематокрит $< 30\%$; уровень лейкоцитов $< 3,0 \cdot 10^9$ /л; абсолютное число нейтрофилов $< 1,0 \cdot 10^9$ /л.

3. Инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции), ВИЧ-инфицирование, положительный тест на сифилис.

4. Онкологические заболевания в анамнезе в предшествующие 10 лет.

5. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.

6. Активная бактериальная или вирусная инфекция в настоящее время.

7. Беременность и кормление грудью.

8. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.

9. Рецидивирующий *Herpes zoster* (> 1 эпизода) в анамнезе, или диссеминированный *Herpes zoster* (1 эпизод), или диссеминированный *Herpes simplex* (1 эпизод) в анамнезе.

10. Вакцинация живыми вакцинами в течение 6 мес до начала исследования.

Пациентов включали в исследование по мере поступления в клинику ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Всего включен 41 больной РА, развернутая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Запланированная продолжительность лечения в рамках исследования составляет 12 мес, к настоящему моменту 37 больных получали ТОФА в течение 3 мес, в том числе 12 больных – в течение 6 мес. ТОФА назначали всем больным в сочетании с с-БПВП (40 пациентам – в сочетании с МТ, 1 – с лефлуномидом – ЛЕФ) внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью при недостаточном ответе повышения дозы до 10 мг 2 раза в день. Оценку безопасности и эффективности проводили во время исходного визита, через 1 мес (на 4-й неделе), через 2 мес (на 8-й неделе), через 3 мес (на 12-й неделе), далее каждые 3 мес.

Пациенты продолжали получать ранее назначенную противоревматическую терапию: с-БПВП и нестероидные противовоспалительные препараты в прежней дозе, а также глюкокортикоиды (ГК) в дозе, эквивалентной ≤ 10 мг/сут преднизолона. Всем больным до включения в исследование проводили терапию с-БПВП: 40 (98%) пациентам – МТ в дозе 20–30 мг/нед (средняя доза – $20,7 \pm 5,7$ мг/нед), 12 (29,3%) – ЛЕФ 20 мг/сут, 3 (7,3%) – сульфасалазин 1500–3000 мг/сут; 2 (4,8%) – гидроксихлорохин 200–400 мг/сут. ГИБП в анамнезе (от 1 до 4 препаратов) получали 12 (29,3%) пациентов: 7 (17%) – АДА п/к 40 мг в 2 нед, 4 (9,8%) – цертолизумаба пэгол п/к 200 мг в 2 нед, 4 (9,8%) –

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

АБЦ 500–1000 мг внутривенно (в/в) 1 раз в месяц, 3 (7,3%) – тоцилизумаб в/в 8 мг/кг массы тела 1 раз в месяц, 1 (2,4%) – РТМ в/в 1000–2000 мг 1 раз в 6 мес. Метилпреднизолон внутрь (средняя доза – $5,5 \pm 3,2$ мг/сут) принимали 8 (19,5%) больных. Дозы сопутствующих с-БПВП и ГК были стабильными во время исследования. Допускалось введение ГК внутрисуставно – не более 2 стандартных доз за 3 мес. До включения в исследование всем пациентам проводили скрининг на туберкулез, включавший документально подтвержденный отрицательный результат туберкулинового теста и/или диаскинтеста и рентгенографию грудной клетки.

Первичная конечная точка исследования: определить возможности достижения низкой активности заболевания (НАЗ) с помощью комбинации ТОФА + МТ (с-БПВП), включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

Вторичные конечные точки:

1. Определить возможности достижения ремиссии с помощью комбинации ТОФА + МТ (с-БПВП), включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

2. Оценить безопасность комбинации ТОФА + МТ (с-БПВП).

Основным показателем, по которому оценивались результаты исследования, был индекс активности SDAI [10, 11], рекомендованный для клинических исследований [12], дополнительно применяли индексы активности DAS28-СОЭ, CDAI, функциональный индекс HAQ (русская версия), EuroQoL 5D [13].

Безопасность терапии определяли по частоте возникновения нежелательных реакций (НР) и лабораторным показателям. Оценка безопасности и переносимости терапии осуществляется во время каждого визита с помощью опроса больного, физикального обследования и проведения лабораторных анализов крови. Минимальный объем лабораторных исследований во время визита: общий (клинический) анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, СОЭ, биохимический анализ крови (глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин). Исследования лабораторных параметров проводились в клинико-диагностическом лабораторном отделении и лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний (заведующая лабораторией – д.м.н. Е.Н. Александрова), рентгенологические исследования – в лаборатории лучевой диагностики (заведующий лабораторией – д.м.н. А.В. Смирнов) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, методики описаны в предыдущей публикации [6].

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 с применением методов описательной статистики. Для непрерывных данных представлены n , среднее значение, стандартное отклонение, для категориальных данных рассчитаны абсолютные и относительные частоты. Применяли метод переноса результатов последнего наблюдения (LOCF) и наблюдательный подход. Оценка достоверности изменений проводилась с помощью парного Т-теста, теста χ^2 , точного теста Фишера, использовались непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни.

Результаты. ТОФА назначали как препарат 2-й линии (в случае безуспешной терапии с-БПВП) – у 29 (70,7%) пациентов, 3-й линии (безуспешная терапия с-БПВП и ГИБП) –

Клиническая характеристика включенных в исследование больных РА (n=41)

Клинические параметры	Показатель
Мужчины/женщины	8/33
Возраст, годы	52,6±14,2
Длительность болезни, мес	47,2±49,7
Рост, см	166±8,4
Масса тела, кг	75,5±18,4
ИМТ	27,5±5,96
РФ+	34 (82,9)
АЦЦП+	33 (80,5)
Эрозивный артрит	32 (78)
Рентгенологическая стадия:	
II	28 (68,3)
III	12 (29,3)
IV	1 (2,4)
Функциональный класс:	
I	2 (4,9)
II	32 (78)
III	7 (17,1)
ЧПС 66	11±5,6
ЧБС 68	12,4±8,5
DAS28-СОЭ	5,45±0,95
SDAI	30,2±12,2
CDAI	26,1±10,2
HAQ	1,24±0,67

Примечание. В скобках – процент больных. ИМТ – индекс массы тела.

у 12 (29,3%), в комбинации с с-БПВП у всех пациентов: с МТ – у 40 (98%), с ЛЕФ – у 1 (2%). В связи с частичным ответом на терапию ТОФА переход на дозу 10 мг 2 раза в день был осуществлен у 13 (31,2%) пациентов в среднем через $11,2 \pm 1,7$ нед после начала лечения. Отмен ТОФА за рассматриваемый период не было.

На фоне терапии ТОФА наблюдалось очень быстрое снижение основных клинико-лабораторных показателей воспаления. Так, уже через 4 нед ЧПС (из 66) снизилось с $11,0 \pm 5,02$ до $4,49 \pm 4,09$ ($p < 0,01$), через 8 нед – до $3,33 \pm 3,16$ ($p < 0,01$), через 12 нед – до $3,05 \pm 3,26$ ($p < 0,01$), через 6 мес – до $2,0 \pm 1,96$ ($p < 0,01$). Сывороточный уровень СРБ снизился с исходного $44,7 \pm 52,9$ до $16,3 \pm 25,5$ через 4 нед ($p < 0,01$), до $10,9 \pm 16,1$ через 8 нед ($p < 0,01$), до $13,4 \pm 28,9$ через 12 нед ($p < 0,01$) и до $5,5 \pm 6,6$ через 24 нед ($p < 0,01$).

Аналогичная быстрая динамика наблюдалась в отношении индексов активности. Индекс SDAI снизился с исходного $30,2 \pm 12,2$ до $13,9 \pm 10,6$ через 4 нед ($p < 0,01$), до $10,3 \pm 9,2$ через 8 нед ($p < 0,01$), до $11,3 \pm 10,2$ через 12 нед ($p < 0,01$) и до $6,8 \pm 5,8$ через 24 нед ($p < 0,01$). Индекс DAS28-СОЭ снизился с исходного $5,45 \pm 0,95$ до $4,12 \pm 1,23$ через 4 нед ($p < 0,01$), до

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

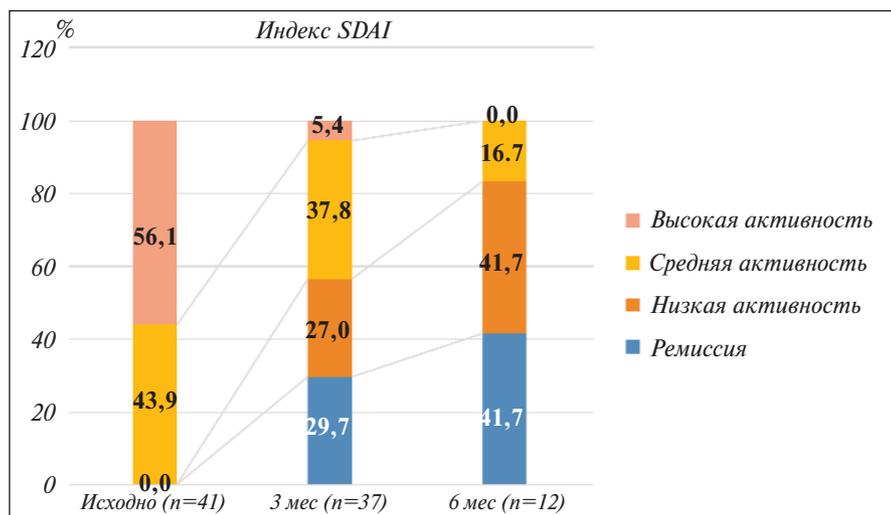


Рис. 2. Достижение клинической ремиссии и НАЗ (по SDAI) у больных активным РА на фоне комбинированной терапии с-БПВП и ТОФА

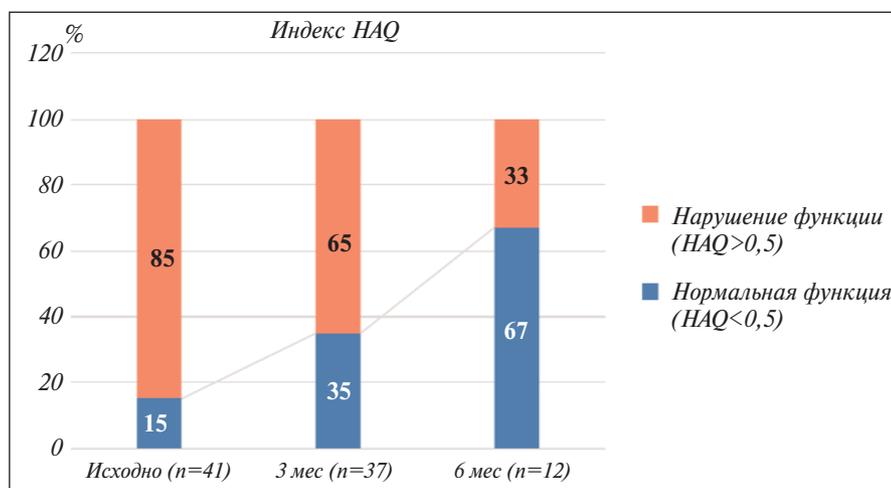


Рис. 3. Достижение нормализации функции (HAQ ≤ 0,5) у больных активным РА на фоне комбинированной терапии с-БПВП и ТОФА

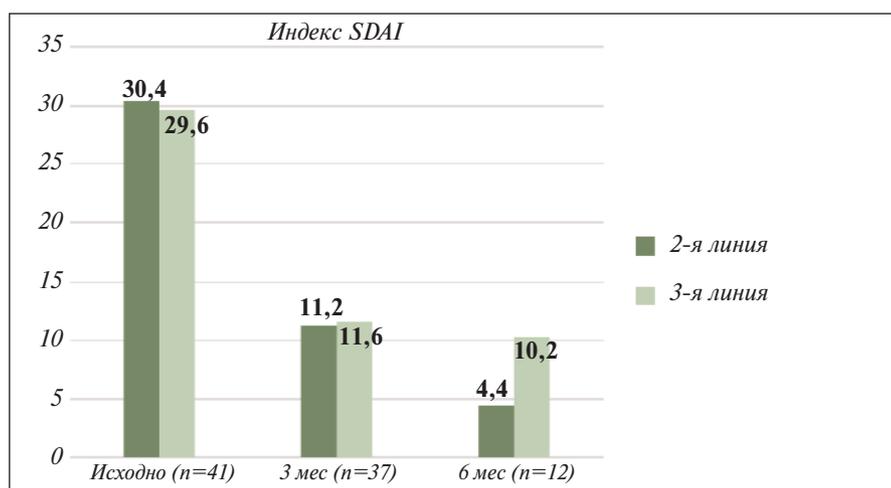


Рис. 4. Изменение активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначался ТОФА (2-я линия — после безуспешной терапии с-БПВП, 3-я линия — после безуспешной терапии с-БПВП и ГИБП). Различия между группами больных, получающих 2-ю и 3-ю линии терапии, во всех случаях недостоверны

3,83±1,25 через 8 нед (p<0,01), до 3,88±1,38 (p<0,01) через 12 нед и до 3,12±1,22 (p<0,01) через 24 нед.

Рис. 2. демонстрирует достижение НАЗ и клинической ремиссии под влиянием терапии ТОФА к 3 и 6 мес по индексу SDAI: к 3 мес 56,7%, а к 6 мес 83,4% больных достигли ремиссии или НАЗ. На рис. 3 показано, как нормализовалась функция (индекс HAQ ≤ 0,5) у больных на фоне терапии ТОФА: к 3 мес у 35%, а среди достигших контрольной точки 6 мес у 67% больных отмечалась нормальная функция в повседневной жизни. Достоверных различий в отношении подавления активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначали ТОФА, не обнаружено (рис. 4).

Интересными представляются наблюдения, характеризующие быструю динамику размера ревматоидных узелков у ряда пациентов. Представляем два клинических случая.

Клинический случай 1. Больной В., 60 лет, страдает РА в течение 2 лет, ревматоидный фактор (РФ) +, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) +. С самого начала болезни отмечалось появление крупных ревматоидных узелков в области суставов кистей и локтей. До назначения ТОФА получал н/к МТ 25 мг/нед с недостаточным эффектом. Лечение ТОФА 5 мг 2 раза в день в комбинации с МТ начато в ноябре 2015 г. К январю 2016 г., помимо быстрого и значимого уменьшения активности РА (достижение НАЗ), отмечено существенное уменьшение и размера ревматоидных узелков (рис. 5).

Клинический случай 2. Больная С., 51 года, страдает РА в течение 10 лет, РФ +, АЦЦП +. До назначения ТОФА получала хлорохин 250 мг/сут, соли золота внутримышечно 50 мг/нед, ЛЕФ 20 мг/сут, МТ 20 мг/сут, комбинацию МТ + ЛЕФ с недостаточным эффектом. Множественные ревматоидные узелки в области суставов кистей появились в период лечения МТ. В ноябре 2015 г. назначена терапия ТОФА 5 мг 2 раза в день в комбинации с МТ. К январю 2016 г. наряду с быстрым и значимым уменьшением активности РА (достижение ремиссии) наблюдалось выраженное уменьшение размера ревматоидных узелков (рис. 6).

За период наблюдения отмечено развитие следующих НР:

- транзиторное повышение (в 1,5–2 раза по сравнению с верхней границей нормы) уровня трансаминаз у 3 пациентов на 4–8-й неделе лечения. Терапия не менялась. Уровень ферментов нормализовался самостоятельно в течение 2–4 нед наблюдения;

- транзиторное снижение числа лейкоцитов у 2 пациентов $<4 \cdot 10^9$ (до $3-3,5 \cdot 10^9$). Терапия не менялась. Уровень лейкоцитов также нормализовался самостоятельно в течение 2–4 нед;

- 1 случай *Herpes simplex* (локализованный), терапия отменена на 1 нед, после чего успешно возобновлена;

- 10 случаев острой респираторной вирусной инфекции в эпидемический период. Терапия отменена на 1–2 нед, после чего успешно возобновлена.

Случаев серьезных НР, серьезных инфекций не наблюдалось. Отмен ТОФА из-за НР не проводилось.

Обсуждение и предварительные выводы. Высокая эффективность ТОФА у разных групп больных РА, включая не ответивших на терапию с-БПВП и ГИБП, была продемонстрирована ранее в рамках ряда международных рандомизированных исследований 3-й фазы (исследования серии ORAL), а также в их открытых продолженных фазах [2, 13, 14]. Наше продолжающееся исследование проводится в условиях, приближенных к назначению ТОФА в клинической практике в России: использованы показания и дозы, официально зарегистрированные для препарата в Российской Федерации и за рубежом, в исследование включены больные, получающие различную сопутствующую противоревматическую терапию. Оригинальным в дизайне этого исследования является его стратегическая направленность – возможность изменять схему лечения и дозы препарата для достижения целей Т2Т (НАЗ или ремиссии). Предварительные результаты исследования РЕМАРКА показали, что назначение ТОФА позволяет быстро добиться целей Т2Т у большинства пациентов (к 3 мес – у 56,7% больных, а к 6 мес – у 83,4%), поэтому препарат вполне успешно может «встраиваться» в стратегию лечения РА наряду с ГИБП.

Настоящая публикация является первой в России оригинальной статьей, отражающей результаты отечественного опыта применения ТОФА. До этого были опубликованы либо обзоры зарубежных исследований, либо отдельные клинические случаи [15–17], хотя сами по себе данные клинические наблюдения представляют огромную ценность, поскольку демонстрируют терапевтические возможности нового препарата, в том числе у больных с множественной лекарственной резистентностью к различным ГИБП. Наша (пусть предварительная) статистика позволяет сделать важные для практики предварительные выводы. Так, существенным, особенно для больных с высокой активностью болезни, представляется подтверждение клинических наблюдений, показавших необыкновенно быстрое для синтетического препарата ТОФА развитие клинического ответа на лечение. Действительно, достоверное снижение ЧПС, уровня СРБ и индексов активности отмечено в течение первого месяца ле-



Рис. 5. Больной В., 60 лет. Уменьшение размера ревматоидных узелков



Рис. 6. Больная С., 51 года. Уменьшение размера ревматоидных узелков, исчезновение синовита (стрелки)

чения, что сопоставимо со скоростью развития эффекта некоторых ГИБП. Такое свойство ТОФА может способствовать его «стероид-сберегающему» действию.

Нами впервые показано, что потребность в повышении дозы ТОФА до 20 мг/сут (10 мг 2 раза в день) в случае активного РА, резистентного к с-БПВП и ГИБП, имеется примерно у 30% всех больных, которым назначается препарат. Кроме того, нам удалось продемонстрировать, что эффективность ТОФА при назначении в качестве препарата 2-й и 3-й линии терапии РА достоверно не различалась. Эти факты должны способствовать более точному позиционированию препарата в стратегии терапии РА.

Мы полагаем, что наше наблюдение быстрого уменьшения размера ревматоидных узелков на фоне терапии ТОФА (иногда до практически полного их исчезновения) является первым в мире. По крайней мере, поиск в системе Medline по ключевым словам «tofacitinib» и «rheumatoid nodules» не дал ни одной публикации. Этот факт может быть важным для понимания механизмов действия ТОФА, в частности его эффектов в отношении гранулематозного воспаления.

Обнадеживающими можно считать результаты нашего исследования, касающиеся безопасности ТОФА, хотя период наблюдения еще достаточно мал. Мы не увидели ни одного случая серьезных НР и серьезных инфекций, как и считающегося типичным для ТОФА *Herpes zoster*. Возмож-

но, причина этого кроется в особенностях российской популяции больных РА. В любом случае, то, что при 3–6-месячном наблюдении группы из 40 больных у нас ни разу не возникло необходимости в отмене препарата, может свидетельствовать в пользу достаточно высокой безопасности лечения ТОФА.

Таким образом, предварительные результаты российского исследования в рамках программы РЕМАРКА показали высокую клиническую эффективность ТОФА у больных РА с умеренной и высокой активностью болезни и резистентностью к стандартной терапии при удовлетворительной безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русский медицинский журнал. 2002;(22):1009-18. [Nasonov EL. Why the early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis are necessary? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;(22):1009-18. (In Russ.)].
2. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;8(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;8(1):39-44. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2014-1-39-44
3. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36847&t
4. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-477-494
5. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92. [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-84-92
6. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-637
7. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. 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.
8. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-607-614
9. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2008-848
10. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
11. Felton DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
12. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
13. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-209-221
14. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1М):5. [Direskeneli Kh. International experience of use of tofacitinib in real clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):5. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-5
15. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28-32. [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. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-2-28-32
16. Мясоутова Л. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8. [Myasoutova L. Clinical case of the use of tofacitinib. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-8
17. Демидова НВ, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). Современная ревматология. 2016;10(1):37-40. [Demidova NV, Luchikhina EL, Karateev DE. The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):37-40. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-1-37-40

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.