

# Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования)

Каратеев Д.Е.<sup>1</sup>, Абдулганиева Д.И.<sup>2</sup>, Бабаева А.Р.<sup>3</sup>, Баранов А.А.<sup>4</sup>, Евстигнеева Л.П.<sup>5</sup>, Иванова О.Н.<sup>6</sup>,

Лукина Г.В.<sup>1,7</sup>, Лучихина Е.Л.<sup>1</sup>, Мазуров В.И.<sup>8</sup>, Мисюк А.С.<sup>1</sup>, Семагина О.В.<sup>9</sup>, Сизиков А.Э.<sup>10</sup>, Сороцкая В.Н.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министрства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия; <sup>3</sup>Городская клиническая больница №4, Волгоград, Россия; <sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; <sup>5</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; <sup>6</sup>ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; <sup>7</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; <sup>8</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>9</sup>ГБУЗ «Самарская областная больница им. М.И. Калинина», Самара, Россия; <sup>10</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАН, Новосибирск, Россия; <sup>11</sup>ГБУЗ ТО «Тулская областная клиническая больница», Тула, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138; <sup>3</sup>400065, Волгоград, Ополченская ул., 40; <sup>4</sup>150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>5</sup>620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; <sup>6</sup>394066, Воронеж, Московский проспект, 151; <sup>7</sup>111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; <sup>8</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; <sup>9</sup>443095, Самара, Ташкентская ул., 159; <sup>10</sup>630047, Новосибирск, ул. Залесского 2/1; <sup>11</sup>300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

Тофацитиниб (ТОФА) — представитель нового класса таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) — является перспективным лекарственным средством для лечения ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний. В статье представлен российский опыт применения ТОФА для лечения тяжелого РА.

**Пациенты и методы.** 101 больному РА (18 мужчин, 83 женщины, средний возраст 51,03±11,28 года, средняя длительность болезни 105,4±81,43 мес), позитивному по ревматоидному фактору (89,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (74,7%), резистентному к терапии синтетическими БПВП — с-БПВП (80,2%) и генно-инженерными биологическими препаратами (19,8%), был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день с возможностью при необходимости двукратного повышения дозы. ТОФА применялся в монотерапии (n=9), в комбинации с метотрексатом — МТ (n=75) или с другими с-БПВП (n=17). Оценивались достижение низкой активности заболевания (НАЗ) и клинической ремиссии к 3 и 6 мес лечения по индексам DAS28-COЭ, SDAI, CDAI, а также параметры безопасности и переносимости.

**Результаты.** Всего 93 (92,1%) из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования. У 8 (7,9%) больных ТОФА был отменен досрочно в среднем через 2,75±0,71 мес. Первичная конечная точка — НАЗ (включая достижение ремиссии) — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-COЭ ( $\leq 3,2$ ) у 34,7% больных, по индексу SDAI ( $\leq 11$ ) — у 47,5%, CDAI ( $\leq 10$ ) — у 48,5%, вторичная конечная точка — достижение клинической ремиссии — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-COЭ ( $\leq 2,6$ ) у 17,8% больных, по индексу SDAI ( $\leq 3,3$ ) — у 8,9%, CDAI ( $\leq 2,8$ ) — у 6,9%. При сочетании ТОФА с МТ частота его отмен была значительно ниже (2,7%), чем при сочетании с другими с-БПВП (29,4%), а также при назначении в монотерапии (11,1%;  $p < 0,01$ ). Достижение НАЗ к 3 и 6 мес наблюдения отмечалось чаще при назначении ТОФА в комбинации с МТ, чем при других схемах лечения. За время наблюдения в рамках клинического исследования летальных исходов и серьезных нежелательных явлений (НЯ) не выявлено, как и НЯ, ранее не описанных в литературе. Только у 2 пациентов НЯ были причиной отмены ТОФА.

**Выводы.** Применение ТОФА при РА эффективно в отношении достижения НАЗ у больных, недостаточно отвечающих на с-БПВП и биологические БПВП. Назначение препарата позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиться НАЗ у половины больных, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; резистентность к терапии; базисные противовоспалительные препараты; тофацитиниб.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев; [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

Для ссылки: Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР и др. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). Современная ревматология. 2016;10(3):52–61.

*Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study*

Karateev D.E.<sup>1</sup>, Abdulganieva D.E.<sup>2</sup>, Babaeva A.R.<sup>3</sup>, Baranov A.A.<sup>4</sup>, Evstigneeva L.P.<sup>5</sup>, Ivanova O.N.<sup>6</sup>, Lukina G.V.<sup>1,7</sup>, Luchikhina E.L.<sup>1</sup>, Mazurov V.I.<sup>8</sup>, Misiyuk A.S.<sup>1</sup>, Semagina O.V.<sup>9</sup>, Sizikov A.E.<sup>10</sup>, Sorotskaya V.N.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; <sup>3</sup>City Clinical Hospital Four, Volgograd, Russia; <sup>4</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; <sup>5</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; <sup>6</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; <sup>7</sup>Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; <sup>8</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; <sup>9</sup>M.I. Kalinin Samara Regional Hospital, Samara, Russia; <sup>10</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; <sup>11</sup>Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>138, Orenburgsky Road, Kazan, Republic of Tatarstan 420064; <sup>3</sup>40, Opolchenskaya St., Volgograd 400065; <sup>4</sup>5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; <sup>5</sup>185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; <sup>6</sup>151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; <sup>7</sup>86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123; <sup>8</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; <sup>9</sup>159, Tashkentskaya St., Samara 443095; <sup>10</sup>2/1, Zalessky St., Novosibirsk 630047; <sup>11</sup>1a, Yablochkov St., Tula 300053

Tofacitinib (TOFA), a member of a new class of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), is a promising medication for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and other immunoinflammatory diseases. The paper describes the Russian experience with TOFA used to treat severe RA.

**Patients and methods.** 101 RA patients (18 men and 83 women; mean age, 51.03±11.28 years; mean disease duration, 105.4±81.43 months) who were positive for rheumatoid factor (89.1%) and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (74.7%) and resistant to therapy with synthetic DMARDs (sDMARDs) (80.2%) and biological agents (19.8%) were given TOFA at a dose of 5 mg twice daily, which could be doubled if necessary. TOFA was used alone (n=9) or in combination with methotrexate (MT) (n=75) or other sDMARDs (n=17). The achievement of low disease activity (LDA) and clinical remission at 3 and 6 months of treatment by DAS28-ESR SDAI, and CDAI scores, and the indices of safety and tolerability were assessed.

**Results.** A total of 93 (92.1%) of the 101 patients completed a 24-week period of the investigation. 8 (7.9%) patients prematurely discontinued TOFA after an average of 2.75±0.71 months. At the end of the study, the patients achieved the primary endpoint (LDA including remission) in terms of DAS28-ESR ≤3.2 (34.7%), SDAI ≤11 (47.5%), and CDAI ≤10 (48.5%) and the secondary endpoints (clinical remission) in terms of DAS28-ESR ≤2.6 (17.8%), SDAI ≤3.3 (8.9%), and CDAI ≤2.8 (6.9%). When TOFA was combined with MT, the discontinuation rate for the former was significantly lower (2.7%) than when TOFA was used in combination with other sDMARDs (29.4%) or alone (11.1%; p<0.01). At 3 and 6 months of follow-up, LDA was achieved more frequently when TOFA was combined with MT than when other treatment regimens were used. Fatal outcomes and serious adverse events (AEs), as AEs previously undescribed in the literature, were not seen during a follow-up within the framework of the clinical trial. Only 2 patients discontinued TOFA because of AEs.

**Conclusion.** The use of TOFA in RA is effective in achieving LDA in patients unresponsive to sDMARDs and biological DMARDs. The prescription of the drug makes it possible to monitor the activity of the inflammatory process and, with its sufficient safety and good tolerability, to achieve LDA in half of the patients, including those with multidrug resistance.

**Keywords:** rheumatoid resistance; therapy resistance; disease-modifying antirheumatic drugs; tofacitinib.

**Contact:** Dmitry Evgenyevich Karateev; [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

**For reference:** Karateev DE, Abdulganieva DE, Babaeva AR, et al. Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):52–61.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-52-61>

За последние годы в лечении ревматоидного артрита (РА) достигнут существенный прогресс. Несмотря на это сохраняется потребность в расширении терапевтических возможностей при этом заболевании. Лечение РА в настоящее время строится по принципам «Лечения до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1], стратегия лечения направлена на максимально быстрое достижение клинической ремиссии или как минимум низкой активности заболевания (НАЗ), что требует от врача тщательного контроля и при необходимости использования большого арсенала лекарственных средств [2], включая метотрексат (MT) и другие синтетические базисные противовоспалительные препараты (с-БПВП), а также генно-инженерные биологические

препараты (ГИБП). Российские программы исследований РАДИКАЛ [3] и РЕМАРКА [4] демонстрируют реальную возможность достижения НАЗ и ремиссии в отечественной клинической практике с помощью активного применения этих средств. Вместе в тем по мере накопления российского и международного опыта в ревматологической практике все четче обозначается проблема оптимизации применения с-БПВП и ГИБП [5]. Помимо выбора препаратов 1-го, 2-го и 3-го ряда терапии, когда в долговременной перспективе одним из важнейших становится вопрос о возможности прогнозирования длительного сохранения первоначально достигнутого ответа на лечение [6], серьезной задачей становится преодоление лекарственной резистентности, которая

в случае ГИБП часто обусловлена иммуногенностью биологических молекул [7].

Появление нового класса таргетных с-БПВП («малых молекул») — синтетических препаратов, действующих на внутриклеточные сигнальные пути, — открывает новые возможности для терапии РА. Несмотря на чрезвычайно активную разработку этого направления фармакологии, в клинической практике пока применяется только представитель группы ингибиторов Янус-киназ [8] тофацитиниб<sup>1</sup> (ТОФА) [9], который в России зарегистрирован для лечения средне-тяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько с-БПВП, включая МТ. ТОФА является низкомолекулярным препаратом для приема внутрь (назначается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью повышения дозы до 10 мг 2 раза в день, как в сочетании с МТ, так и в монотерапии). Благодаря уникальности механизма действия ТОФА близок к ГИБП по биологическим эффектам и терапевтическим характеристикам [8, 9]. Высокая эффективность ТОФА у разных категорий больных РА (применение в монотерапии и у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  — иФНО $\alpha$ ) была показана в рамках контролируемых исследований [10–12], в том числе в продленных фазах [13]. Уже опубликован ряд работ, касающихся применения ТОФА в российской практике: описания клинических случаев [14–16] и предварительные результаты исследования РЕМАРКА (включение ТОФА в стратегию Т2Т) [17].

Тем не менее сейчас мы находимся на начальном этапе изучения ТОФА при РА, поскольку практический опыт его использования ограничен и место препарата окончательно не определено. Так, в текущей версии рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по лечению РА [18] ТОФА представлен преимущественно как препарат 3-го ряда, который назначают при недостаточном ответе на иФНО $\alpha$ . В то же время в официальной инструкции по применению ТОФА описан как препарат 2-го ряда у пациентов с неадекватным ответом на с-БПВП.

Данная работа представляет собой открытое 6-месячное наблюдательное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА из 10 различных регионов Российской Федерации.

**Цель** — определить эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с метотрексатом (МТ) и другими с-БПВП в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

#### **Первичные конечные точки**

1. Определить возможности достижения НАЗ с помощью комбинации ТОФА и МТ, включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

#### **Вторичные конечные точки**

1. Определить возможность достижения ремиссии с помощью комбинации ТОФА и МТ, включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

2. Оценить безопасность комбинации ТОФА с МТ на репрезентативной выборке российской популяции.

#### **Критерии включения:**

1. Возраст старше 18 лет.
2. Информированное согласие, подписанное пациентом.
3. РА высокой или средней степени активности<sup>2</sup> в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [19].
4. Пациенту уже назначен ТОФА.
5. Длительность болезни (с момента появления симптомов) — 12 мес и более.
6. Недостаточный эффект предшествующей терапии МТ в адекватной (не менее 15 мг/нед) или максимально переносимой дозе либо непереносимость МТ.
7. В случае, если ранее применялись ГИБП, окончание терапии ГИБП (кроме ритуксимаба — РТМ) не менее чем за 3 мес до включения в исследование, РТМ — не менее чем за 6 мес.
8. Пациенту назначена сопутствующая терапия в соответствии с принятыми ограничениями (см. ниже).
9. Отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста.
10. Использование контрацепции мужчинами и женщинами детородного возраста во время участия в программе.

#### **Критерии исключения:**

1. Активный туберкулез, положительная проба Манту (папула  $\geq 5$  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:
  - гемоглобин  $< 90$  г/л (9 г/дл) или гематокрит  $> 30\%$ ;
  - лейкоциты  $< 3,0 \cdot 10^9$ /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 (более 1 эпизода), 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.

При наличии хотя бы одного из этих критериев больного не включали в исследование.

Всего в исследовании участвовал 101 пациент с активным РА (исследовательская группа) из 10 исследовательских центров 10 городов Российской Федерации. Исследование координировала рабочая группа ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва (Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.С. Мисиюк).

Всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ. Также в исследование могли быть

<sup>1</sup>Яквинус®, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013.

<sup>2</sup>Активность РА определяется на основании следующих критериев: активность на момент включения SDAI  $\geq 11$  или DAS28  $\geq 3,2$ ; ЧПС  $\geq 3$ ; ЧБС  $\geq 3$ ; СОЭ (по Вестергрену)  $\geq 28$  мм/ч либо СРБ  $\geq 10$  мг/л.

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

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА (n=101)

Показатель	Значение
Пол, n (%): мужской женский	18 (17,8) 83 (82,2)
Возраст, годы	51,03±11,274
Длительность симптомов, мес	105,4±81,43
РФ-позитивные, n (%)	90 (89,1)
АЦЦП-позитивные*, n (%)	65 (74,7)
Эрозивный артрит, n (%)	84 (83,2)
Стадия (по Штейнброкеру), n (%): I II III IV	2 (2) 42 (41,6) 43 (42,6) 14 (13,9)
Функциональный класс, n (%): I II III IV	4 (4) 63 (62,4) 32 (31,7) 2 (2)
Курение, n (%)	13 (12,9)
Употребление алкоголя, n (%)	7 (6,9)
Рост, см	165,33±8,455
Масса тела, кг	71,86±13,116
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,269±4,426
ЧПС (из 66)	11,04±8,19
ЧБС (из 68)	18,71±11,498
СОЭ, мм/ч	38,32±23,85
СРБ, мг/л	32,51±42,91
DAS28	6,07±1,005
SDAI	37,903±13,285
CDAI	34,65±12,417
HAQ	1,735±0,573

\*Всего обследовано на АЦЦП 87 больных, у 14 пациентов тестирование на АЦЦП не проводилось. ИМТ – индекс массы тела.

включены пациенты с непереносимостью МТ, которым была назначена комбинация с другими с-БПВП или монотерапия ТОФА в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день) перорально. Процедуры, которые применялись при обследовании больных, соответствовали Российским клиническим рекомендациям и рутинной клинической практике [20]. Каждые 3 мес пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование, на основании динамики индексов активности (DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI), рекомендованных для оценки клинической ремиссии и НАЗ [21, 22], оценивался успех терапии, при необходимости можно было повышать дозу ТОФА до 20 мг/сут

Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с РА (n=101) до включения в исследование

Показатель	Значение
с-БПВП, n (%), в том числе: МТ ЛЕФ СУЛЬФ ГХ АЗА	101 (100)  100 (99) 30 (29,7) 35 (34,7) 12 (11,9) 1 (1)
Среднее количество с-БПВП в анамнезе	1,74±0,856
ГК внутрь, n (%), в том числе: МП средняя доза, мг/сут преднизолон средняя доза, мг/сут	50 (49,5) 31 (30,7) 3,87±3,191 19 (18,8) 4,76±6,295
Биологические БПВП (ГИБП), n (%), в том числе: ИНФ АДА ЭТЦ АБЦ РТМ ТЦЗ	20 (19,8)  8 (7,9) 3 (2,97) 4 (3,96) 3 (2,97) 8 (7,9) 4 (3,96)
Количество ГИБП в анамнезе: 1 2 3	14 (13,9) 2 (2) 4 (3,96)

**Примечание.** ГХ – гидроксихлорохин; АЗА – азатиоприн; МП – метилпреднизолон; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалиму-маб; ЭТЦ – этанерцепт; АБЦ – абатацепт; ТЦЗ – тоцилизумаб.

(5 мг 2 раза в день). В период исследования допускалась следующая сопутствующая терапия: МТ в виде подкожных инъекций или перорально, в течение как минимум 12 нед до начала приема изучаемого препарата, глюкокортикоиды (ГК) внутрь – преднизолон до 10 мг/сут, метилпреднизолон до 8 мг/сут (если назначен не менее чем за 30 дней до включения в исследование), внутрисуставное введение ГК не чаще 3 раз в 3 мес, нестероидные противовоспалительные препараты в зарегистрированных дозах. Терапия сопутствующих заболеваний, назначенная в соответствии с показаниями, могла применяться без ограничений с учетом лекарственных взаимодействий.

**Пациенты и методы.** Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Соотношение мужчин и женщин, средний возраст, антропометрические параметры были типичными для больных РА, участвующих в клинических исследованиях. У больных имелись развернутая и поздняя стадии РА, длительность болезни составляла 105,4 мес (8,8 года). Клинические и лабораторные параметры, индексы активности соответствовали в среднем высокой активности РА. Иммунологические параметры (частота выявления ревматоидного фактора – РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП), а также наличие эрозивного процесса у подавляющего числа больных свидетельствовали о тяжелом течении болезни.

В табл. 2 представлена терапия, применявшаяся для лечения РА до включения пациентов в исследование. До начала исследования все больные получали с-БПВП (в среднем

1,74 препарата), среди которых наиболее часто использовался МТ (99%), в том числе продолжали терапию МТ на момент включения в исследование 75 (74,3%) больных; средняя доза МТ составила  $16,21 \pm 3,79$  мг/нед. Различные ГИБП в анамнезе получали 20 (19,8%) пациентов, в том числе 6 — два-три ГИБП. Таким образом, ТОФА был назначен в качестве препарата 2-го ряда (после неудачной терапии с-БПВП) 81 (80,2%) больному и в качестве препарата 3-го ряда (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП) — 20 (19,8%).

Оценивали данные анамнеза (длительность заболевания и его основные характеристики, сведения о сопутствующих и перенесенных заболеваниях и приеме или назначении всех рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов), демографические, антропометрические (рост, масса тела) параметры. Клинический осмотр пациентов, который проводил ревматолог, включал: стандартный физикальный осмотр, оценку суставного статуса, подсчет индексов активности, заполнение опросников HAQ, EQ 5D, SF-36, FACIT. Кроме того, выполняли лабораторные исследования (общий клинический анализ крови, биохимические показатели, СОЭ по Вестергрену, СРБ, РФ, АЦЦП или антитела к модифицированному цитруллинированному виментину — АМЦВ, общий анализ мочи, тест на беременность у женщин детородного возраста). На этапе скрининга всех больных обследовали на латентную туберкулезную инфекцию: туберкулиновая проба (проба Манту), диаскинтест или квантифероновый тест (при положительной пробе Манту и/или подозрительных на активный туберкулезный процесс рентгенологических изменений в легких), рентгенография органов грудной клетки обзорная (при подозрительных на активный туберкулезный процесс рентгенологических изменениях в легких было возможно проведение компьютерной томографии). Активность РА оценивали по следующим параметрам: общая оценка состояния здоровья больным (ООЗБ) по ВАШ (в мм), общая оценка активности болезни врачом (ООАВ) по ВАШ (в мм), число припухших (ЧПС) и число болезненных (ЧБС) суставов из 28, СОЭ (в мм/ч), СРБ (в мг/дл). При подсчете использовалось значение СОЭ по Вестергрену. Оценка активности болезни проводилась с помощью следующих индексов: SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ (градации: ремиссия —  $SDAI \leq 3,3$ ,  $HA3 - 3,3 < SDAI \leq 11$ , умеренная активность болезни —  $11 < SDAI < 26$ , высокая активность болезни —  $SDAI \geq 26$ ); CDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ (градации: ремиссия —  $CDAI \leq 2,8$ ,  $HA3 - 2,8 < CDAI \leq 10$ , умеренная активность болезни —  $10 < CDAI < 22$ , высокая активность болезни —  $CDAI \geq 22$ ); DAS28 =  $0,56 \sqrt{ГЧБС} + 0,28 \sqrt{ГЧПС} + 0,70 \ln COЭ + 0,014 OОЗБ$  (градации: ремиссия —  $DAS28 < 2,6$ ,  $HA3 - 2,6 < DAS28 \leq 3,2$ , умеренная активность болезни —  $3,2 < DAS28 < 5,1$ , высокая активность болезни —  $DAS28 \geq 5,1$ ).

#### Статистический анализ

При статистическом анализе для оценки первичных и вторичных конечных точек применялся метод ИТТ («intention to treat» — «попытка лечения»), согласно которому пациенты, выбывшие из исследования, оценивались как не достигшие конечных точек. Для оценки дополнительных параметров в динамике применялся анализ показателей у пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol analysis).

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для анализа ка-

чественных переменных применяли абсолютные и относительные показатели. Уровень достоверности соответствовал 0,05. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation), медиана (Median), перцентили (Percentiles). Для описания качественных демографических признаков (например, пола) приведены абсолютные значения и частотные показатели (в %). Применяли методы статистического анализа:  $\chi^2$ -квадрат, точный тест Фишера, Т-тест Стьюдента для независимых и парных выборок, при наличии большого разброса показателей (большого стандартного отклонения) использовали непараметрические статистические методы (Вилкоксона, Манна-Уитни).

#### Результаты

##### Терапия исследуемым препаратом и основные результаты лечения

Из 101 пациента 93 (92,1%) получали ТОФА в комбинации с с-БПВП, в том числе 75 (74,3%) больных — в комбинации с МТ (в средней дозе  $16,21 \pm 3,79$  мг/нед) и 17 (16,8%) — в комбинации с другими с-БПВП (лефлуноמידом — ЛЕФ или сульфасалазином — СУЛЬФ); 9 (8,9%) пациентам была назначена монотерапия ТОФА. Всем больным при исходном визите был назначен ТОФА в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день). В дальнейшем у 12 (11,9%) по решению врачей-исследователей его доза была повышена: у 11 больных — до 20 мг/сут (10 мг 2 раза в день) и у 1 — до 15 мг/сут (10 мг в первый прием и 5 мг во второй прием ежедневно). Повышение дозы было проведено на 8–12-й неделе лечения, в среднем через  $11,5 \pm 1,41$  нед наблюдения.

Всего 93 (92,1%) из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования. У 8 (7,9%) больных исследуемый препарат был отменен досрочно (в среднем через  $2,75 \pm 0,71$  мес); у 7 больных — после 3 мес лечения, у 1 — после 1 мес.

Причины отмены:

1. Недостаточный ответ на лечение — у 3 (2,97%) больных.
2. Недостаточный ответ на лечение и обострение РА — у 1 (0,99%) пациента.
3. Нежелательные явления (НЯ) — у 2 (1,98 %) больных, в том числе повышение артериального давления (АД), тахикардия, одышка — у 1 (0,99%) пациента, и язвы во рту — также у 1 (0,99%).
4. Отзыв информированного согласия на участие в исследовании — у 2 (1,98%) больных.

Достижение первичной конечной точки (ИТТ-анализ) в соответствии с разными индексами активности представлено в табл. 3. Первичная конечная точка —  $HA3$  (включая достижение ремиссии) — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-СОЭ ( $\leq 3,2$ ) у 34,7% больных, по индексу SDAI ( $\leq 11$ ) у 47,5%, CDAI ( $\leq 10$ ) у 48,5%. Достижение вторичной конечной точки (ИТТ-анализ) в соответствии с разными индексами активности представлено в той же таблице. Вторичная конечная точка — достижение клинической ремиссии — была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-СОЭ ( $\leq 2,6$ ) — у 17,8% больных, по индексу SDAI ( $\leq 3,3$ ) — у 8,9%, CDAI ( $\leq 2,8$ ) — у 6,9%.

##### Динамика показателей активности заболевания

Сравнение клинических (ЧБС, ЧПС) и лабораторных (СОЭ, СРБ) параметров активности болезни при первом и последующих визитах (1, 2, 3 и 6 мес) представлено в табл. 4.

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

Таблица 3. Достижение НАЗ (включая ремиссию) и клинической ремиссии на фоне терапии ТОФА (анализ ИТТ); n=101; n (%)

Значение индекса активности	3 мес	6 мес
НАЗ (включая ремиссию)		
DAS28≤3,2	22 (21,8)	35 (34,7)
SDAI≤11	33 (32,7)	48 (47,5)
CDAI≤10	31 (30,7)	49 (48,5)
Клиническая ремиссия		
DAS28≤2,6	12 (11,9)	18 (17,8)
SDAI≤3,3	9 (8,9)	9 (8,9)
CDAI≤2,8	7 (6,9)	7 (6,9)

Достоверное снижение ЧПС, ЧБС и СОЭ зафиксировано уже через 1 мес после начала терапии, и в дальнейшем наблюдалась тенденция к улучшению. Данные табл. 4 также отражают динамику индексов активности DAS28, SDAI, CDAI и функционального индекса HAQ на фоне лечения ТОФА (анализ per protocol, n=93). Достоверное снижение всех указанных выше индексов отмечалось уже к 3 мес наблюдения, к 6 мес средние значения индексов активности приближались к низкой степени активности РА, а функциональный индекс HAQ был <1 (0,95±0,63), что соответствует незначительному снижению функциональной активности в повседневной жизни (activity in daily living).

**Влияние методики назначения и схемы терапии ТОФА на результаты лечения**

Закончили исследование 74 больных, которым ТОФА был назначен после неудачной терапии с-БПВП (2-й ряд терапии) и 19 больных, у которых ТОФА применялся после неудачного предшествовавшего лечения с включением с-БПВП и ГИБП (3-й ряд терапии). Частота отмен ТОФА не различалась в зависимости от того, был ли он назначен в качестве препарата 2-го или 3-го ряда терапии. В то же время при сочетании ТОФА с МТ частота его отмен была значи-

тельно ниже (у 2 из 75 больных, или 2,7%), чем при сочетании с другими с-БПВП (у 5 из 17 пациентов, или 29,4%), а также при назначении в монотерапии (у 1 больного, или 11,1%), различия достоверны (p<0,01).

Анализ причин отмены показал следующее. Из 2 пациентов, у которых ТОФА был отменен из-за НЯ, один получал ТОФА в сочетании с МТ, а другой – в сочетании с другим с-БПВП (ЛЕФ). Из 2 больных, отзывавших информированное согласие на участие в исследовании, 1 получал ТОФА в сочетании с МТ, другой – в сочетании с другим с-БПВП (ЛЕФ). Среди 4 пациентов, у которых причиной отмены ТОФА была недостаточная эффективность терапии, включая обострение РА, 3 получали ТОФА в комбинации с с-БПВП и 1 – в монотерапии. Таким образом, различия в частоте отмен ТОФА между подгруппами больных с разными схемами терапии были связаны преимущественно с отменами из-за недостаточного ответа на терапию у больных, получавших комбинацию ТОФА с ЛЕФ или СУЛЬФ.

Изменения индексов активности РА DAS28, SDAI, CDAI и функционального индекса HAQ в динамике у пациентов при назначении ТОФА во 2-м и в 3-м ряду терапии демонстрирует табл. 5. Для всех указанных индексов различия между исходным значением и значениями на 3-м и 6-м месяцах наблюдения были статистически высоко достоверны (p<0,01). В то же время во всех случаях различия между группами 2-го и 3-го ряда терапии оказались статистически недостоверными (p>0,05), т. е. ТОФА в отношении активности и функции у больных РА был одинаково эффективен независимо от того, назначали его после неудачной терапии только с-БПВП или также ГИБП.

В табл. 5 также представлены данные, характеризующие достижение НАЗ (включая ремиссию) к 3 и 6 мес наблюдения в зависимости от применения ТОФА в 2-м и 3-м рядах терапии. Достоверных различий по этому целевому

Таблица 4. Динамика основных индивидуальных клинических параметров, индексов активности DAS28, SDAI, CDAI и функционального индекса HAQ на фоне лечения ТОФА (анализ per protocol); n=93

Параметр	Исходно	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес
ЧПС (из 66)	11,25±8,4	5,55±5,29*	4,09±4,43*	3,62±4,32*	2,14±2,78*
ЧБС (из 68)	18,4±11,25	11,15±8,99*	9,54±9,26*	8,17±8,6*	5,87±6,69*
СОЭ**, мм/ч	37,91±23,88	24,38±17,87*	24,83±17,19*	23,67±17,46*	22,01±15,93*
СРБ, мг/л	32,8±42,6	–	9,76±22,59*	–	7,79±11,77*
DAS28-СОЭ	6,05±1,01	–	4,09±1,26*	–	3,67±1,19*
SDAI	37,67±13,45	–	16,55±10,71*	–	12,77±8,54*
CDAI	34,39±12,42	–	15,67±10,04*	–	11,99±8,22*
HAQ	1,72±0,58	–	1,06±0,61*	–	0,95±0,63*

\*p<0,01 по сравнению с исходным параметром.

\*\*По методу Вестергрена.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Частота достижения НАЗ (включая ремиссию) в зависимости от методики назначения и схемы применения ТОФА

Терапия	3 мес наблюдения (n=101)	6 мес наблюдения (n=93)
<b>Применение ТОФА во 2-м и 3-м рядах терапии*</b>		
<i>DAS28-COЭ ≤ 3,2</i>		
2-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП)	18 (22,2)	27 (36,5)
3-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП)	4 (20,0)	8 (42,1)
<i>SDAI ≤ 11</i>		
2-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП)	28 (34,6)	37 (50,0)
3-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП)	5 (25,0)	11 (57,9)
<i>CDAI ≤ 11</i>		
2-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП)	26 (32,1)	38 (51,4)
3-й ряд терапии (после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП)	5 (25,0)	11 (57,9)
<b>Применение ТОФА в монотерапии или в сочетании с с-БПВП**</b>		
<i>DAS28-COЭ ≤ 3,2</i>		
Монотерапия ТОФА	1 (11,1)	1 (12,5)
ТОФА + МТ	19 (25,3)	30 (41,1)
ТОФА + другие с-БПВП	2 (11,8)	4 (33,3)
<i>SDAI ≤ 11</i>		
Монотерапия ТОФА	2 (22,2)	2 (25,0)
ТОФА + МТ	29 (38,7) <sup>†</sup>	43 (59,8) <sup>†</sup>
ТОФА + другие с-БПВП	2 (11,8) <sup>†</sup>	3 (25,0) <sup>†</sup>
<i>CDAI ≤ 11</i>		
Монотерапия ТОФА	1 (11,1)	2 (25,0)
ТОФА + МТ	29 (38,7) <sup>††</sup>	44 (60,3) <sup>†</sup>
ТОФА + другие с-БПВП	1 (5,9) <sup>††</sup>	2 (25,0) <sup>†</sup>
<b>Применение ТОФА в стандартной дозе 5 мг 2 раза в день или с повышением дозы до 10 мг 2 раза в день***</b>		
<i>DAS28-COЭ ≤ 3,2</i>		
Без повышения дозы ТОФА	20 (22,5)	30 (36,6)
С повышением дозы ТОФА	2 (16,7)	5 (45,5)
<i>SDAI ≤ 11</i>		
Без повышения дозы ТОФА	31 (34,8)	41 (50,0)
С повышением дозы ТОФА	2 (16,7)	7 (63,6)
<i>CDAI ≤ 11</i>		
Без повышения дозы ТОФА	28 (31,5)	40 (48,8)
С повышением дозы ТОФА	3 (25,0)	7 (63,6)

**Примечание.** В скобках указано: \* – процент от числа больных в подгруппах с назначением ТОФА во 2-м ряду терапии (n=81 на 3-м месяце наблюдения и n=74 на 6-м месяце наблюдения) и в 3-м ряду терапии (n=20 на 3-м месяце наблюдения и n=19 на 6-м месяце наблюдения); \*\* – процент от числа больных в подгруппах с назначением ТОФА в монотерапии (n=9 на 3-м месяце наблюдения и n=8 на 6-м месяце наблюдения), в комбинации с МТ (n=75 на 3-м месяце наблюдения и n=73 на 6-м месяце наблюдения) и в комбинации с другими с-БПВП (n=17 на 3-м месяце наблюдения и n=12 на 6-м месяце наблюдения); \*\*\* – процент от числа больных в подгруппах с назначением ТОФА без повышения дозы (n=89 на 3-м месяце наблюдения и n=82 на 6-м месяце наблюдения) и с повышением дозы до 15–20 мг/сут (n=12 на 3-м месяце наблюдения и n=11 на 6-м месяце наблюдения).

<sup>†</sup> – p<0,05 при сравнении подгрупп, получавших ТОФА в комбинации с МТ или с другими с-БПВП; <sup>††</sup> – p<0,01 при сравнении подгрупп, получавших ТОФА в комбинации с МТ или с другими с-БПВП.

параметру не получено. При этом обращает на себя внимание, что на 3-м месяце наблюдения частота достижения НАЗ была выше у больных, получавших ТОФА во 2-й линии терапии, в то время как к концу исследования (6 мес) чаще достигали НАЗ пациенты, получавшие ТОФА в 3-й линии терапии. Создается впечатление, что у больных, имевших опыт применения ГИБП, для развития полного эффекта ТОФА требуется больше времени. В соответствии со всеми изученными в данном исследовании индексами активности достижение НАЗ к 3 и 6 мес наблюдения отмечалось при назначении ТОФА в комбинации с МТ чаще, чем при других

схемах лечения (см. табл. 5). Различия были достоверными при сравнении подгрупп, получавших ТОФА в комбинации с МТ и другими с-БПВП, по индексам SDAI и CDAI. Это демонстрирует значительное влияние ТОФА на клинические составляющие индексов, поскольку лабораторная составляющая (СРБ) для SDAI играет меньшую роль, чем для DAS28, и не входит в индекс CDAI. Отсутствие статистической достоверности при сравнении подгруппы, получавшей ТОФА в сочетании с МТ, с подгруппой монотерапии ТОФА можно объяснить тем, что она была не-большой (9 больных).

Повышение дозы ТОФА с 10 до 15–20 мг/сут проводилось у 12 больных, из которых 11 успешно завершили исследование. Достижение НАЗ, включая ремиссию, к 3 и 6 мес наблюдения в подгруппах с повышением и без повышения дозы ТОФА представлено в табл. 5. Хотя различия между подгруппами были статистически недостоверны, прослеживалась отчетливая тенденция к резкому увеличению частоты достижения НАЗ после 3 мес лечения в подгруппе с повышением дозы ТОФА, причем более выраженная, чем в подгруппе без повышения дозы препарата.

#### **Нежелательные явления**

За время клинического исследования летальных исходов и серьезных НЯ не отмечено, как и НЯ, ранее не описанных в литературе. Зафиксировано 35 несерьезных НЯ у 24 (23,8%) больных. При этом 4 НЯ (у 3 пациентов) были расценены врачами-исследователями как не связанные с исследуемым препаратом, либо связь оценивалась как маловероятная. Таким образом, всего зарегистрировано 31 НЯ с наличием возможной или вероятной связи с исследуемым препаратом (нежелательные реакции – НР) у 21 (20,8%) больного.

Среди 31 НР с наличием возможной или вероятной связи с ТОФА 13 (41,9% всех НР) относились к инфекционным процессам, 9 (30%) – к лабораторным изменениям, 3 (9,7%) – к поражениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 6 (19,4%) – к прочим.

Наиболее часто наблюдались нетяжелые инфекционные заболевания, среди которых на первом месте стояли респираторные вирусные инфекции: 6 случаев с возможной или вероятной связью с исследуемым препаратом по оценке исследователя, 1 случай без связи с ТОФА. Зарегистрировано 3 случая острого бронхита (все после вирусной респираторной инфекции), закончившихся выздоровлением после лечения в амбулаторных условиях. Необходимо отметить, что развитие респираторных вирусных инфекций совпало с сезонным эпидемическим периодом. Встретилось 2 случая *Herpes simplex (labialis)*. В одном случае наблюдался выраженный модифицированной туберкулиновой (диаскинтест) реакции, не сопровождавшейся клиническими или рентгенологическими симптомами туберкулеза. Инфекционных НР, отвечающих критериям серьезных инфекций, не наблюдалось.

НР со стороны ЖКТ включали единичные случаи тошноты, изжоги и появления язвочек на слизистой оболочке полости рта, что послужило причиной отмены ТОФА.

Среди лабораторных изменений наиболее частой НР было развитие нетяжелой анемии (2 случая), остальные НР наблюдались в единичных случаях. Все лабораторные отклонения были умеренными (снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, эритроцитов до  $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцитов до  $170 \cdot 10^9$ /л, повышение содержания трансаминаз в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы, креатинина до 117 мкмоль/л) и купировались без лечения. В одном случае наблюдалось повышение уровня общего холестерина до 10,2 ммоль/л, на момент окончания исследования решался вопрос о назначении липид-снижающей терапии, исход будет уточнен в дальнейшем.

Только у 2 пациентов потребовалась отмена исследуемого препарата из-за НР: в одном случае наблюдалось стойкое повышение АД, сопровождавшееся тахикардией, в другом – появление язвочек во рту. Во всех случаях постоянная или временная (на 1–2 нед) отмена ТОФА, а также при необходимости применение соответствующей антибактери-

альной, антигипертензивной и другой терапии приводили к купированию НР.

При анализе зарегистрированных НР в зависимости от методики и схемы назначения ТОФА обнаружено, что из 21 пациента только у 1 НР (повышение сывороточного уровня холестерина) развилась при назначении ТОФА в 3-й линии терапии (5% всех больных с неэффективностью с-БПВП и ГИБП), в остальных 20 наблюдениях НР возникли в тех случаях, когда ТОФА назначали во 2-й линии терапии (24,7% больных с неэффективностью с-БПВП).

Из 8 больных, получавших монотерапию ТОФА, у 4 (50%) зафиксировано 5 НР. Из 75 пациентов, получавших ТОФА в сочетании с МТ, у 13 (17,3%) отмечено развитие 18 НР. Среди 18 пациентов, получавших ТОФА в сочетании с другими с-БПВП, у 4 (22,2%) зарегистрировано развитие 8 НР. Различия в частоте НР между этими подгруппами недостоверны.

**Обсуждение.** Открытое исследование ТОФА у больных РА с сохранением активности болезни, несмотря на терапию с-БПВП и (в ряде случаев) ГИБП, показало достаточно высокую эффективность препарата, в том числе при множественной лекарственной резистентности.

По данным ИТТ-анализа, почти половина больных достигли низкой активности болезни, но при этом доля пациентов, у которых наступила клиническая ремиссия, относительно невелика (6,9–17,8% в зависимости от применявшегося индекса активности). В целом это соответствует результатам, полученным в исследованиях III фазы в разных популяциях больных РА. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы, в котором изучали эффективность и безопасность ТОФА в сравнении с МТ у пациентов с РА, не получавших ранее МТ, – ORAL START [23] в группах ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ 20 мг/нед НАЗ по индексу DAS28 достигли 33,8; 41 и 18,7% больных соответственно ( $p < 0,0001$  по сравнению с группой МТ), ремиссии – 19,5; 22,6 и 12,9% соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с группой МТ). В исследовании ORAL STEP [11] у больных с неэффективностью или непереносимостью как минимум одного из и-ФНО $\alpha$  ремиссия по индексу DAS28 (<2,6 балла) была достигнута у 6,7% ( $p < 0,05$ ) в группе ТОФА 5 мг 2 раза в день и у 8,8% ( $p < 0,05$ ) в группе ТОФА 10 мг 2 раза в день.

Поскольку между контрольными точками исследования 3 и 6 мес преимущественно нарастало число больных, достигших НАЗ (см. табл. 3), а увеличение числа больных с ремиссией было незначительным (индекс DAS28) или отсутствовало (индексы SDAI, CDAI), можно сделать следующие выводы:

1) можно прогнозировать развитие ремиссии на фоне терапии ТОФА на основании оценки ответа на лечение за первые 3 мес;

2) если пациент ответил на терапию, но НАЗ не достигнута к 3 мес лечения, вероятно достижение низкой активности РА при продолжении терапии на протяжении еще 3 мес.

Анализ результатов назначения ТОФА у больных РА по разным показаниям (в качестве 2-го ряда терапии после неудачной терапии с-БПВП либо в качестве 3-го ряда терапии после неудачной терапии с-БПВП и ГИБП) и по разным схемам (монотерапия ТОФА, ТОФА в сочетании с МТ, ТОФА в сочетании с другими с-БПВП) показал следующее:

- Частота отмен ТОФА не различалась в зависимости от назначения его в качестве препарата 2-го или 3-го ряда те-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рапии. В то же время при сочетании ТОФА с МТ или при назначении в монотерапии частота его отмен по разным причинам была значительно ниже, чем при сочетании с другими с-БПВП, в основном за счет отмен из-за недостаточного ответа на лечение.

- В отношении показателей активности и функции у больных РА ТОФА был одинаково эффективен независимо от того, назначали ли его в качестве терапии 2-го или 3-го ряда. Частота достижения НАЗ в этих подгруппах также не различалась, имелась тенденция к более позднему (после 3 мес наблюдения) развитию хорошего ответа на терапию у больных, получавших ТОФА в 3-й линии терапии.

- По частоте достижения НАЗ к 3 и 6 мес наблюдения комбинация ТОФА с МТ имела статистически достоверное преимущество по индексам SDAI и CDAI в сравнении с подгруппой больных, получавших ТОФА в сочетании с другими с-БПВП.

- Прослеживается отчетливая тенденция к резкому возрастанию частоты достижения НАЗ после 3 мес лечения в подгруппе с повышением дозы ТОФА (более выраженная, чем в подгруппе без повышения дозы), хотя различия статистически недостоверны, что можно объяснить малым числом пациентов, у которых была повышена доза (12 больных).

Назначение ТОФА не сопровождалось развитием серьезных НЯ и серьезных инфекций. Всего зафиксировано 31 НР, не относящаяся к серьезным, с наличием возможной или вероятной связи с ТОФА у 21 (20,8%) больного, при этом большинство НР были респираторные инфекции. Следует отметить отсутствие случаев Herpes zoster.

НР возникали почти исключительно у больных, которым ТОФА назначали в качестве терапии 2-го ряда, только в 1 случае отмечено повышение уровня холестерина у больных, получавших ТОФА в качестве терапии 3-го ряда. Достоверных различий в частоте НР в зависимости от схемы терапии (монотерапия ТОФА, ТОФА в сочетании с МТ, ТОФА в сочетании с другими с-БПВП) не выявлено.

Результаты исследования позволяют заключить, что применение ТОФА при РА эффективно в отношении достижения НАЗ у больных, недостаточно отвечающих на с-БПВП и биологические БПВП. Назначение препарата позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиваться низкой активности РА в половине случаев, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, 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.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. *Русский медицинский журнал*. 2012;20(30):1504-9. [Karateev DE, Luchikhina EL. Modern strategy of therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;20(30):1504-9. (In Russ.)].
- Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):17-23. [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV. Trends in disease activity, functional status, and radiographic changes in early rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow-up within the russian RADIKAL program. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-17-23.
- 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.
- 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.
- Лучихина ЕЛ. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2014;8(2):66-70. [Luchikhina EL. The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):66-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-66-70
- Каратеев ДЕ. Насколько Реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов ФНО-альфа? Фокус на иммуногенность. *Современная ревматология*. 2014;8(2):35-40. [Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):35-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-35-40.
- Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофациитиниб. *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.
- Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиниб. *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.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoerman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
- Feist E, Burmester G. Small molecules targeting JAKs-a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1352-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes417. Epub 2013 Feb 1.

13. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1М):5. [Direskeneli Kh. International experience of the use of tofacitinib in clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology journal*. 2015;9(1М):5.]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-5.
14. 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.
15. 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.]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
16. 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.
17. 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. [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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
18. 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):472-94. [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.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
20. 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.].
21. 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;23(5 Suppl 39):S100-8.
22. Felson 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;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
23. Strand V, Fleischmann R, Alten RE, et al. ORAL START: effects of the oral JAK inhibitor tofacitinib monotherapy versus methotrexate on patient-reported outcomes in the phase 3 oral start trial of active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):252, EULAR Congress abstr. THU0258.

Поступила 20.08.2016

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». 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.