

Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования)

Каратеев Д.Е.¹, Абдулганиева Д.И.², Бабаева А.Р.³, Баранов А.А.⁴, Евстигнеева Л.П.⁵, Иванова О.Н.⁶, Лукина Г.В.^{1,7}, Лучихина Е.Л.¹, Мазуров В.И.⁸, Мисиюк А.С.¹, Семагина О.В.⁹, Сизиков А.Э.¹⁰, Сороккая В.Н.¹¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия; ³Городская клиническая больница №4, Волгоград, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁶ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁷ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁸ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ГБУЗ «Самарская областная больница им. М.И. Калинина», Самара, Россия; ¹⁰ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАН, Новосибирск, Россия; ¹¹ГБУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138; ³400065, Волгоград, Ополченская ул., 40; ⁴150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁶394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ⁷111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ⁸191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁹443095, Самара, Ташкентская ул., 159; ¹⁰630047, Новосибирск, ул. Залесского 2/1; ¹¹300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

Тофацитиниб (ТОФА) — представитель нового класса таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП) — перспективное средство для лечения ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии ТОФА в комбинации с метотрексатом (МТ) и другими с-БПВП в реальной клинической практике у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Пациенты и методы. В 6-месячное российское многоцентровое исследование функции и качества жизни у больных резистентным РА был включен 101 больной: 18 мужчин и 83 женщины, средний возраст — $51,03 \pm 11,28$ года, средняя длительность болезни — $105,4 \pm 81,43$ мес, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) — 89,1%, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 74,7%. 93 (92,1%) из этих пациентов закончили 24-недельный период исследования. ТОФА назначали как во втором ряду терапии (после неудачи терапии с-БПВП; $n=74$), так и в третьем ряду терапии (после неудачи терапии с-БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами — ГИБП; $n=74$). Изучали исходы болезни по оценке пациента: индексы RAPID3, HAQ, EQ-5D.

Результаты. Все три индекса демонстрировали выраженную положительную динамику через 3–6 мес после начала терапии. Оценка состояния больного как достижение низкой активности заболевания или ремиссии с применением индекса RAPID3 совпала с оценкой по индексу DAS28-CO2 в 60% случаев, а с оценкой по индексу SDAI в 68%. Достижение минимально клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА к 6 мес составило 79,6 и 30,1% соответственно. Среднее значение изменения индекса EQ-5D за 6 мес — $0,162 \pm 0,21$. Достоверных различий между группами пациентов, которым ТОФА назначали во втором и третьем ряду терапии, по большинству показателей не зарегистрировано, за исключением индекса EQ-5D к 6 мес.

Выводы. Результаты нашего многоцентрового исследования на значительном отечественном материале подтвердили выраженное положительное действие ТОФА, назначаемого как во втором (после неудачи терапии с-БПВП), так и в третьем (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП) ряду терапии, на оценку больными РА активности болезни, функциональную способность в повседневной жизни и качество жизни.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; функциональная способность; качество жизни; тофацитиниб.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР и др. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). Современная ревматология. 2017;11(1):12–18.

The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study

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

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

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²138, Orenburgsky Road, Kazan, Republic of Tatarstan 420064; ³40, Opolchenskaya St., Volgograd 400065; ⁴5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁵185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ⁶151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ⁷86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123; ⁸41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁹159, Tashkentskaya St., Samara 443095; ¹⁰2/1, Zalesky St., Novosibirsk 630047; ¹¹1a, Yablochkov St., Tula 300053

Tofacitinib (TOFA), a representative of a new class of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (s-DMARD), is a promising drug for treating rheumatoid arthritis (RA) and other immune inflammatory diseases.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with TOFA in combination with methotrexate (MTX) and other s-DMARDs in real clinical practice in patients with active RA and previous ineffective therapy.

Patients and methods. A 6-month Russian multicenter study of function and quality of life enrolled 101 patients with resistant RA: 18 men and 83 women; mean age, 51.03±11.28 years; mean disease duration, 105.4±81.43 months; rheumatoid factor-positive individuals (89.1%); and anticyclic citrullinated peptide antibody-positive ones (74.7%). 93 (92.1%) of these patients completed a 24-week study. TOFA was used as both second-line drug (after failure of therapy with s-DMARD) (n=74) and as a third-line drug (after failure of therapy with s-DMARDs and biological agents (BAs) (n=74). The tools RAPID3, HAQ, and EQ-5D were used to determine disease outcomes from a patient's assessment.

Results. All the three tools demonstrated significant positive changes at 3–6 months following therapy initiation. RAPID3 scores for the status of a patient achieving a low disease activity or remission coincided with the mean DAS28-ESR and SDAI scores in 60% and 68% of cases, respectively. The achievement rates of the minimally clinically significant improvement ($\Delta\text{HAQ} \geq 0.22$) and functional remission ($\text{HAQ} \leq 0.5$) at 6 months of TOFA therapy were 79.6 and 30.1%, respectively. The mean change value in EQ-5D scores over 6 months was -0.162 ± 0.21 . There were no significant between the groups of patients who used TOFA as a second- or third-line agent in the majority of indicators, except EQ-5D scores at 6 months.

Conclusions. The results of our multicenter study using considerable Russian material confirmed the pronounced positive effect of TOFA used as a second-line agent (after s-DMARD failure) and a third-line agent (after s-DMARD and BA failure) on patients' assessment of disease activity, functional ability in daily life, and quality of life.

Key words: rheumatoid arthritis; functional ability; quality of life; tofacitinib.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE, Abdulganieva DI, Babaeva AR, et al. The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):12–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-12-18>

В последние годы в ревматологии, как и в других областях медицины, интенсивно развивается направление, связанное с изучением и применением на практике методов объективизации субъективного восприятия пациентом проявлений и исходов своего заболевания [1–3]. Речь идет о так называемых patient-related outcomes — буквально «исходах болезни, связанных с пациентом». Оценка самим пациентом симптомов болезни, функциональных нарушений и качества жизни в настоящее время входит в обязательный набор параметров, которые исследуются в клинических испытаниях лекарственных препаратов, а также в большинстве наблюдательных исследований, в первую очередь при рев-

матоидном артрите (РА). Это особенно важно при проведении исследований новых препаратов, поскольку позволяет более комплексно оценить влияние инновационной методики на состояние пациента.

Новое направление фармакотерапии связано с применением ингибиторов Янус-киназ [4], представленных препаратом Тофацитиниб¹ (ТОФА), который в России зарегистрирован для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетических базисных противовос-

¹Яквинус® (Пфайзер Мэньюфэкчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия), рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

палительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (МТ). ТОФА — низкомолекулярный препарат для приема внутрь, назначался в дозе 5 мг 2 раза в день (возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в день) как в сочетании с МТ, так и в виде монотерапии. ТОФА имеет уникальный механизм действия, связанный с обратимой блокадой внутриклеточного сигнального пути [4], по биологическим эффектам и терапевтическим характеристикам близок к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), что продемонстрировано и российскими исследованиями [5–8].

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

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности терапии ТОФА в комбинации с МТ и другими с-БПВП в реальной клинической практике у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии. Недавно опубликованы основные результаты исследования [9].

В настоящей статье приводится информация об оценке пациентами, получавшими ТОФА в данном многоцентровом исследовании, симптомов РА, функциональных нарушений и качества жизни.

Пациенты и методы. Критерии включения и исключения, клиническая характеристика группы пациентов, терапия до включения в исследование и продолжавшаяся на фоне лечения ТОФА описаны в предыдущей публикации [9].

Характеристика группы пациентов и терапии

В исследовательскую группу включен 101 пациент с активным РА в 10 исследовательских центрах из 10 городов Российской Федерации, исследование координировала рабочая группа ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва). Соотношение мужчин и женщин составило 1:4,6, средний возраст пациентов — $51,03 \pm 11,27$ года, большинство больных находились в развернутой и поздней стадиях РА, длительность болезни достигала в среднем 8,8 года. Индексы активности соответствовали высокой активности РА (DAS28 — $6,07 \pm 1,005$, SDAI — $37,903 \pm 13,285$). Частота выявления ревматоидного фактора (РФ) составила 89,1%, анти-тел к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) — 74,7%, эрозивного артрита — 83,2%. До включения в исследование все больные получали с-БПВП (в среднем 1,74 препарата в анамнезе), наиболее часто применялся 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 больных — 2–3 ГИБП.

Из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования 93 (92,1%). 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 больного — после 1 мес), причины отмены: недостаточный ответ на лечение — у 4 (3,96%), нежелательные явления — у 2 (1,98%) и отзыв информированного согласия — у 2 (1,98%) больных. Клиническая характеристика 93 пациентов, закончивших 6-месячный период наблюдения, представлена в табл. 1.

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

исследование могли быть включены пациенты с непереносимостью МТ, которые получали комбинацию с другими с-БПВП или монотерапию ТОФА в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день) перорально. ТОФА назначали в качестве препарата второго ряда (после неудачи терапии с-БПВП) 81 (80,2%) больному и в качестве препарата третьего ряда (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП) 20 (19,8%). Процедуры, которые применялись при обследовании больных, соответствовали Российским клиническим рекомендациям и рутинной клинической практике [9]. Каждые 3 мес пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование; на основании динамики индексов активности, рекомендованных для оценки клинической ремиссии и низкой активности заболевания (НАЗ) [10], оценивали успех терапии; при необходимости было возможно повышение дозы ТОФА до 20 мг/сут (5 мг 2 раза в день). В период исследования допускалась следующая сопутствующая терапия: МТ в виде подкожных инъекций или перорально, назначенный как минимум в течение 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.

Таблица 1. Клиническая характеристика группы пациентов с РА, закончивших 6-месячный курс наблюдения ($n=93$)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	16 (17,2)
Женщины, n (%)	77 (82,8)
Возраст, годы	$51,45 \pm 11,3$
Длительность симптомов, мес	$102,46 \pm 80,6$
РФ-позитивные, n (%)	86 (92,5)
АЦЦП-позитивные ($n=87$)*, n (%)	63 (67,7)
Эрозивный артрит, n (%)	79 (84,9)
Функциональный класс, n (%):	
I	3 (3,2)
II	57 (61,3)
III	31 (33,3)
IV	2 (2,2)
DAS28	$6,05 \pm 1,00$
SDAI	$37,7 \pm 13,5$
CDAI	$34,4 \pm 12,4$
HAQ	$1,72 \pm 0,58$
RAPID3	$17,54 \pm 4,58$
EQ-5D	$0,50 \pm 0,19$

*У 6 пациентов тестирование на АЦЦП не проводилось.

Методы изучения самооценки пациентами болезни

Для изучения оценки пациентом выраженности симптомов и активности болезни мы применяли индекс RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). Индекс служит для рутинной оценки данных пациента [11, 12], не содержит стандартных для прочих индексов объективных оценок числа припухших и болезненных суставов, но включает в себя 3 основных набора параметров, оцениваемых самим пациентом: физические функции, боль и глобальная оценка пациентом своего состояния. Индекс RAPID3 принимает значения от 0 до 30: >12 баллов — высокая активность РА, >6 и ≤12 баллов — умеренная, >3 и ≤6 баллов — низкая и ≤3 баллов — ремиссия [11, 12].

Нарушения функции при РА традиционно оценивают с помощью Стэнфордской шкалы оценки здоровья (Stanford Health Assessment Questionnaire, HAQ) [13, 14], которая включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 подшкал по 2–3 вопроса в каждой. Для каждого вопроса пациент выбирает ответ, который оценивается от 0 до 3 баллов. На основании анкетирования подсчитывается функциональный индекс HAQ, который имеет 25 возможных значений (0; 0,125; 0,250; 0,375; ... 3,0). Значения от 0 до 1,0 соответствуют минимальным, от 1,1 до 2,0 — умеренным, от 2,1 до 3,0 — выраженным функциональным нарушениям в повседневной жизни [15]. Минимальным клинически значимым изменением индекса HAQ большинство исследователей считают 0,22 балла [16].

Для оценки качества жизни при РА применяются различные как болезнь-специфические, так и неспецифические (применяющиеся в разных отраслях медицины) опросники. Одним из наиболее распространенных инструментов второго типа, которым очень часто пользуются при оценке качества жизни при РА, является опросник EuroQol-5 (EQ-5D), состоящий из 5 вопросов, касающихся мобильности, самообслуживания, повседневной деятельности, боли/дискомфорта и тревожности/депрессии. На основании ответов на эти вопросы рассчитывают индекс EQ-5D: от 0 (наихудшее состояние) до 1 (наилучшее состояние), а также значения вертикальной визуальной аналоговой шкалы (так называемого термометра здоровья) [17–19]. Результаты отечественного исследования [19] позволили сделать вывод о том, что русская версия опросника обладает хорошими психометрическими свойствами, является валидным, надежным и чувствительным общим инструментом для оценки качества жизни больных РА.

Статистический анализ

При статистическом анализе для оценки параметров в динамике применялся анализ показателей у пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol analysis).

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для анализа качественных переменных применялись абсолютные и относительные показатели. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation). Для описания качественных демографических признаков (например, пола) приведены абсолютные значения и частотные показатели (проценты). Применялись методы статистического анализа: хи-квадрат, точный тест Фишера, Т-тест Стьюдента для независимых и парных выборок.

Результаты. Основные клинические результаты в отношении достижения первичных и вторичных конечных точек (HA3 и ремиссии по индексам активности DAS28, SDAI и CDAI) представлены в нашей предыдущей публикации [9].

Закончили исследование 93 пациента: 74 больных, которым ТОФА был назначен после неудачи терапии с-БПВП (второй ряд терапии), и 19 больных, которым ТОФА назначали при неудаче предшествовавшего лечения с включением с-БПВП и ГИБП (третий ряд терапии). Динамика индексов RAPID3, HAQ, EQ-5D на фоне лечения ТОФА представлена в табл. 2. Все три индекса продемонстрировали выраженную положительную динамику через 3–6 мес после начала терапии. Среднее значение изменения индекса EQ-5D за 6 мес составило $0,162 \pm 0,21$.

Таблица 2. Динамика индексов RAPID3, HAQ, EQ-5D на фоне лечения ТОФА ($n=93$)

Индекс	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
RAPID3	$17,54 \pm 4,58$	$10,12 \pm 5,43^*$	$8,72 \pm 5,14^*$
HAQ	$1,72 \pm 0,58$	$1,06 \pm 0,61^*$	$0,95 \pm 0,63^*$
EQ-5D	$0,50 \pm 0,19$	—	$0,67 \pm 0,16^*$

* $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением.

На рис. 1 показана частота достижения HA3 или ремиссии к 6-му месяцу наблюдения, при этом использованы индекс самооценки RAPID3, а также традиционные инструменты — индексы DAS28-COЭ, SDAI и CDAI, основанные как на оценке больным своего состояния, так и на данных объективного осмотра (число болезненных и припухших суста-

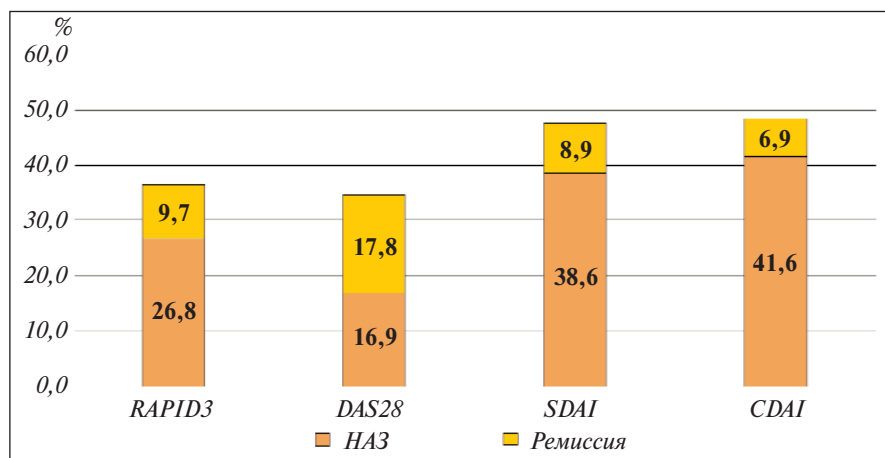


Рис. 1. Достижение HA3 или ремиссии к 6 мес терапии ТОФА при оценке с использованием разных индексов ($n=93$)

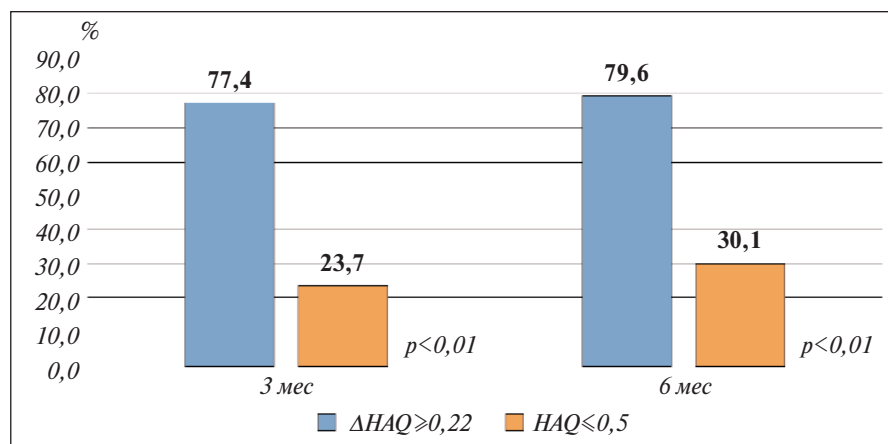


Рис. 2. Достижение минимального клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА ($n=93$)

Таблица 3. Динамика индексов RAPID3, HAQ, EQ-5D после назначения ТОФА во втором (после неудачи терапии с-БПВП; $n=74$) и третьем (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП; $n=19$) ряду терапии

Индекс	Назначение ТОФА	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
RAPID3	Второй ряд терапии	17,78±4,60	10,63±6,21	8,34±5,32
	Третий ряд терапии	17,83±4,57	11,35±4,74	10,19±4,16
HAQ	Второй ряд терапии	1,72±0,56	1,08±0,67	0,90±0,61
	Третий ряд терапии	1,80±0,63	1,26±0,61	1,15±0,68
EQ-5D	Второй ряд терапии	0,49±0,19	—	0,68±0,15*
	Третий ряд терапии	0,50±0,20	—	0,60±0,17*

* $p < 0,05$ при сравнении между группами.

вов), а также острофазовых лабораторных параметрах. Частота достижения клинической ремиссии была минимальной при использовании индекса CDAI и наибольшей при использовании индекса DAS28-СОЭ, а значения RAPID3 были сравнимы с показателями других индексов (ближе к

оценке с помощью SDAI). Оценка состояния больного как достижение НАЗ или ремиссии с применением индекса RAPID3 совпадала с оценкой по индексу DAS28-СОЭ в 60%, а с оценкой по индексу SDAI — в 68% наблюдений, различия достоверны в обоих случаях ($p < 0,01$).

На рис. 2 продемонстрировано достижение минимально клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА. К 6 мес эти показатели составили 79,6 и 30,1% соответственно.

В табл. 3 отражена динамика изучаемых показателей в зависимости от того, в каком ряду терапии назначали ТОФА. Достоверных различий между группами исходно и через 3–6 мес не выявлено, за исключением значений индекса EQ-5D в конце периода наблюдения (6 мес), которые были достоверно лучше в группе больных, которые получали ТОФА во второй линии терапии.

Обсуждение. Сопоставление результатов оценки достижения НАЗ и ремиссии РА на фоне терапии ТОФА с использованием индекса самооценки RAPID3 с результатами, полученными с применением других индексов, включающих также объективные па-

раметры, показало, что RAPID3 является интересным инструментом для клинической практики. Оценка состояния больного как соответствующего НАЗ при РА по RAPID3 оказалась близкой к оценке по DAS28-СОЭ, при этом в оценке ремиссии получены существенные различия

Таблица 4. Эффективность (в %) ТОФА, МТ и АДА в отношении достижения минимально клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$)

Препарат, исследование	HAQ минимальное клинически значимое улучшение ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$)		HAQ «функциональная ремиссия» ($\text{HAQ} \leq 0,5$)	
	через 3 мес	через 6 мес	через 3 мес	через 6 мес
ТОФА, наши данные	77,4	79,6	23,7	30,1
ТОФА 10 мг/сут, Wallenstein G.V. и соавт. [22]	67,2	71,1	31,3	44,4
ТОФА 10 мг/сут*, ORAL Start [23]	77,21	81,9	—	44,21
ТОФА 10 мг/сут, ORAL Solo [24]	73,4	—	28,2	—
ТОФА 10 мг/сут, ORAL Step [25]	60,68	—	—	—
ТОФА 10 мг/сут, ORAL Standard [26]	67,03	—	—	—
АДА, ORAL Standard [26]	64,89	—	—	—
МТ*, ORAL Start [23]	71,6	76,28	—	26,92
МТ**, ORAL Step [25]	46,61	—	—	—

*МТ назначен больным впервые, ** больные ранее получали МТ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

($p < 0,01$). Это хорошо объяснимо, поскольку известно, что оценка ремиссии по индексу DAS28 в целом дает завышенные показатели [20, 21]. При сравнении с индексом SDAI, наоборот, оценка состояния ремиссии по индексу RAPID3 была очень близкой, в то время как в отношении достижения НАЗ наблюдались значительные различия — индекс RAPID3 оказался более «жестким» ($p < 0,01$). Таким образом, несмотря на кажущуюся субъективность, индекс RAPID3 является достаточно строгим показателем для определения состояния клинической ремиссии и НАЗ при РА, что позволяет рекомендовать его для мониторинга состояния пациентов на фоне терапии, особенно в тех случаях, когда личное обращение пациента к ревматологу затруднено.

В предрегистрационных исследованиях ТОФА II–III фазы было продемонстрировано достоверное улучшение функции в повседневной жизни с использованием опросника HAQ. В табл. 4 представлено сравнение наших результатов с показателями в отношении индекса HAQ в предрегистрационных исследованиях ТОФА на фоне терапии как самим исследуемым препаратом, так и препаратами сравнения (МТ и адалимумабом — АДА). Динамика за первые 3 мес, а затем достижение клинически значимого улучше-

ния функции по HAQ у 79,6% пациентов и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА к 6 мес у 30,1% в нашем исследовании очень близки к большинству приведенных в табл. 4 результатов. Во всех случаях в сравнительных исследованиях ТОФА достоверно превосходил препараты сравнения.

Оценка качества жизни по индексу EQ-5D, который у наших пациентов достоверно повысился в течение 6-месячного курса терапии ТОФА, также совпадает с результатами международных исследований. Так, в исследовании Oral Step [25] среднее изменение индекса EQ-5D составило $0,15 \pm 0,03$ (по сравнению с $0,03 \pm 0,03$ при использовании МТ и плацебо; $p < 0,001$), а в нашем исследовании — $0,162 \pm 0,21$.

Таким образом, результаты нашего многоцентрового исследования, выполненного на значительном отечественном материале, подтвердили выраженное положительное действие ТОФА, назначаемого как во втором (после неудачи терапии с-БПВП), так и в третьем (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП) ряду терапии, на оценку больными РА активности болезни, функциональную способность в повседневной жизни и качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Амירджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72–6. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):72–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-773.
- Marra CA, Rashidi AA, Guh D, et al. Are indirect utility measures reliable and responsive in rheumatoid arthritis patients? *Qual Life Res*. 2005 Jun;14(5):1333–44.
- Harrison MJ, Davies LM, Bansback NJ, et al. The validity and responsiveness of generic utility measures in rheumatoid arthritis: a review. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):592–602. Epub 2008 Feb 15.
- 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.
- Мясоутова ЛИ. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8. [Myasoutova LI. Clinical case of the use of tofacitinib. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8.] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. [Karateev DE, Abdulganieva DI, 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
- 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 Mar;70(3):404–13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
- Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to DAS and CDAI categories. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2136–47. Epub 2008 Sep 15.
- Pincus T, Furer V, Keystone E, et al.

- RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: Similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1142-9. doi: 10.1002/acr.20481.
13. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
14. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol*. 1982 Sep-Oct;9(5):789-93.
15. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):60-5. [Amirdzhanova VN. The HAQ and pain scale in the evaluation of a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):60-5. (In Russ.)].
16. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1:20.
17. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208.
18. Brooks R. with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996 Jul;37(1):53-72.
19. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76. [Amirdzhanova VN, Erdes ShF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691.
20. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1582-7. Epub 2005 Apr 28.
21. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2642-51. doi: 10.1002/art.23794.
22. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):430-42.
23. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016 Sep 28;2(2):e000308. eCollection 2016.
24. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 4;17:307. doi: 10.1186/s13075-015-0825-9.
25. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):475-83. doi: 10.1002/acr.22453.
26. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1031-41. doi: 10.1093/rheumatology/kev442.

Поступила 30.11.2016

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.