

Тофацитиниб – современное решение проблемы резистентного ревматоидного артрита

Меньшикова И.В., Строгонова В.В.

Кафедра госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования – анализ эффективности тофацитиниба (ТОФА) у больных с развернутой стадией ревматоидного артрита (РА) и предшествующей неэффективностью метотрексата (МТ) по данным комплексного клинико-лабораторного обследования. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 19 пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 2012): 11 женщин и 8 мужчин в возрасте от 29 лет до 71 года (средний возраст $53,47 \pm 10,53$ года). В связи с сохранением высокой активности (DAS28 составлял в среднем $5,84 \pm 0,89$) пациентам был назначен ТОФА 10 мг/сут, который они принимали в течение 12 мес. Показатели активности заболевания оценивали исходно, через 3, 6 и 12 мес после начала исследования.

Результаты и обсуждение. Эффект ТОФА развивается достаточно быстро: уже к 3 мес терапии была получена положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей у большинства пациентов, у 5 (26,3%) больных достигнута цель лечения. К 12-му месяцу терапии ремиссия по DAS28 наблюдалась у 8 пациентов и низкая активность заболевания – у 3, умеренная степень активности РА сохранялась у 7 больных и высокая – у 1; по SDAI эти показатели активности отмечались соответственно у 2, 8, 7 и 2 больных. По ACR 20% улучшения достигли 8 пациентов, 50% – 6 и 70% – 3.

Серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано. Полученные данные подтверждают хорошую эффективность и безопасность ТОФА в лечении пациентов с развернутой стадией РА.

Выводы. Инновационный механизм ТОФА позволяет достичь цели лечения у значительного числа больных, у которых терапия МТ оказалась недостаточно эффективной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; неэффективность терапии; ингибиторы Янус-киназ; тофацитиниб.

Контакты: Ирина Владимовна Меньшикова; ivmenshikova@mail.ru

Для ссылки: Меньшикова ИВ, Строгонова ВВ. Тофацитиниб – современное решение проблемы резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2019;13(2):80–83.

Tofacitinib is a modern solution to the problem of resistant rheumatoid arthritis

Menshikova I.V., Strogonova V.V.

*Hospital Therapy Department One, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

Objective: to analyze the efficacy of tofacitinib (TOFA) in patients with an advanced stage of rheumatoid arthritis (RA) and previous methotrexate (MTX) failure according to comprehensive clinical and laboratory examination.

Patients and methods. Nineteen patients (11 women and 8 men aged 29 to 71 years (mean age 53.47 ± 10.53 years)) with a reliable diagnosis of RA according to the 2012 American College of Rheumatology (ACR) criteria were followed up. Due to a high disease activity (DAS28 averaged 5.84 ± 0.89), the patients were prescribed TOFA 10 mg/day taken for 12 months. The disease activity indicators were assessed at baseline, 3, 6, and 12 months after the start of the study.

Results and discussion. The effect of TOFA developed quite quickly: at 3 months of therapy, there were positive clinical, laboratory, and instrumental changes in most patients; 5 (26.3%) patients achieved the goal of treatment. At 12 months of therapy, 8 patients achieved DAS28 remission and 3 patients had a low disease activity; moderate RA activity persisted in 7 patients; and a high disease activity was seen in 1 patient; these SDAI activity indicators were observed in 2, 8, 7, and 2 patients, respectively. According to the ACR criteria, 20, 50, and 70% improvements were achieved by 8, 6, and 3 patients, respectively.

No serious adverse reactions were recorded. The findings confirm the good efficacy and safety of TOFA in the treatment of patients with an advanced stage of RA.

Conclusion. The innovative mechanism of TOFA allows a significant number of patients, in whom MTX therapy was not effective enough, to achieve the goal of treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; inefficiency of treatment; Janus kinase inhibitors; tofacitinib.

Contact: Irina Vadimovna Menshikova; ivmenshikova@mail.ru

For reference: Menshikova IV, Strogonova VV. Tofacitinib is a modern solution to the problem of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):80–83.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-80-83

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее системное воспалительное заболевание. Основным патоморфологическим процессом в суставах при РА является синовиальное воспаление, ведущее к деструкции костной и хрящевой ткани. РА страдает от 0,5 до 2% трудоспособного населения, пик начала заболевания приходится на 40–55 лет. Женщины болеют чаще, чем мужчины (соотношение 2–3:1). Таким образом, РА является серьезной медико-социальной проблемой [1, 2].

Современная стратегия лечения РА («Treat to target» — «Лечение до достижения цели») предусматривает применение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в качестве препаратов первой линии. При их неэффективности пациентам назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Целью такой терапии является ремиссия или низкая активность заболевания. К сожалению, в клинической практике более четверти пациентов не могут достичь этого результата, что может быть связано как с низкой приверженностью лечению, так и с неэффективностью или непереносимостью препаратов, которая встречается гораздо чаще. ГИБП обладают высокой иммуногенностью и могут вызывать ряд неблагоприятных реакций (НР), что значительно ограничивает возможности их применения. Не стоит забывать и о том, что течение болезни у каждого пациента имеет индивидуальные особенности. В некоторых случаях отмечается быстро прогрессирующее, агрессивное течение заболевания, которое плохо поддается лечению. Чтобы добиться наиболее высокой частоты ремиссии, разрабатываются и внедряются в клиническую практику препараты с новым механизмом действия [3–6].

В последние годы для лечения РА был предложен препарат из класса ингибиторов JAK-киназ — тофацитиниб (ТОФА). Наибольшее количество данных о его эффективности поступает из США, где ТОФА зарегистрирован с 2012 г. Свой вклад также вносят ученые других стран: России, Тайваня, Швейцарии, Латинской Америки, Японии, в которых препарат появился значительно позже. Источниками информации являются клинические базы данных, регистры и национальные программы фармаконадзора [4, 7].

По механизму действия ТОФА является селективным ингибитором передачи сигналов с провоспалительных рецепторов. ТОФА ингибирует активность Янус-киназ: JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2 и TYK2, которые активируются в результате связывания провоспалительного цитокина с внеклеточным рецепторным доменом. Янус-киназы — группа ферментов, которые проявляют активность тирозинкиназы. Ферменты фосфорилируют остатки тирозина в полипептидных цепях белка. В результате белки сигнального преобразования и активации транскрипции (STAT) связываются с доменом внутриклеточного рецептора, образуя гомо- или гетеродимеры, и подвергаются дальнейшему фосфорилированию. Впоследствии димеры перемещаются в ядро клетки и иницируют транскрипцию и экспрессию определенных генов, необходимых для дальнейшей активации воспаления. Янус-киназы получили такое название благодаря присутствию в одной молекуле двух противоположных киназных доменов, что ассоциируется с изображением двуликого бога Януса. Ингибирование JAK1 и JAK3 посредством ТОФА ослабляет передачу сигналов от интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15, ИЛ21 и интерферона γ [8, 9].

ТОФА можно применять как в комбинации с метотрексатом (МТ) или другим сБПВП, так и в качестве монотерапии, что было подтверждено в крупных клинических исследованиях серии ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis trial): SOLO и SYNC. По данным отечественных и зарубежных авторов, ТОФА характеризуется хорошей переносимостью, риск развития серьезных НР (туберкулез, новообразования, сердечно-сосудистые события, перфорация желудочно-кишечного тракта) при приеме ТОФА не отличается от такового при использовании ГИБП [9–11].

Цель исследования — оценка эффективности ТОФА у больных РА с высокой степенью активности и неэффективностью терапии МТ по данным комплексного клинико-лабораторного обследования.

Пациенты и методы. Под наблюдением находились 19 пациентов, соответствующих классификационным критериям РА ACR-2012 (American College of Rheumatology): 11 женщин и 8 мужчин в возрасте от 29 лет до 71 года (средний возраст $53,4 \pm 10,5$ года). У всех пациентов была развернутая стадия РА. Длительность заболевания в среднем составила 5,3 года (от 2,5 до 23 лет). DAS28 варьировался от 3,75 до 7,03 (в среднем $5,84 \pm 0,89$), у 16 (84,21%) из 19 пациентов отмечалась высокая активность РА (DAS28 $> 5,1$). 17 пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ). До включения в исследование все пациенты получали МТ (15–20 мг/нед), 10 из них (52,6%) — метилпреднизолон (МП; 4 мг/сут) не менее 2,5 лет. В связи с неэффективностью проводимой терапии дополнительно был назначен ТОФА 10 мг/сут, который больные принимали в течение 12 мес.

Результаты лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале, индекс DAS28, индекс SDAI [12, 13], СРБ, СОЭ, РФ, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), антинуклеарный фактор (АНФ). Для визуализации воспалительных изменений в суставах кистей и стоп проводили УЗИ с использованием серой шкалы и энергетической доплерографии (ЭД) [14]. Эти параметры оценивали исходно и в динамике — через 3, 6 и 12 мес после включения в исследование. Эффективность терапии определяли также по критериям ACR. Отдельно учитывали НР на фоне приема ТОФА. На каждого пациента заполняли индивидуальную регистрационную карту, в которой отражали изменения всех указанных параметров.

Результаты. Динамика основных показателей активности на фоне лечения представлена в таблице. У 16 пациентов исходно отмечалась высокая активность заболевания. DAS28 составлял в среднем $5,84 \pm 0,89$; SDAI — $37,78 \pm 9,38$. Уже на 3-м месяце терапии ТОФА наблюдался положительный эффект: DAS28 снизился в среднем до $3,90 \pm 0,97$, ремиссии (DAS28 $< 2,6$) достигли 3 (15,79%) пациента, низкая активность ($2,6 \leq$ DAS28 $< 3,2$) зафиксирована у 2 (10,53%), умеренная ($3,2 \leq$ DAS28 $\leq 5,1$) — у 12 (63,17%) пациентов, высокая активность сохранялась у 2 (10,53%) больных (DAS28 $> 5,1$). По SDAI динамика была менее выраженной. SDAI к 3-му месяцу терапии снизился до $20,45 \pm 8,9$. К 12-му месяцу наблюдения DAS28 уменьшился до $3,09 \pm 1,18$, клинической ремиссии по DAS28 достигли 8 (42,11%) пациентов, у 3 (15,79%) имелась низкая, у 7 (36,84%) умеренная и

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

Динамика показателей активности РА на фоне лечения ТОФА, $M \pm m$

Показатель	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
DAS28	5,84±0,89	3,9±0,97	3,76±0,97	3,09±1,18
SDAI	37,78±9,38	20,45±8,9	16,19±10,41	12,46±10,02
ОСЗП	7,5±1,62	5,03±2,14	3,92±2,37	3,27±1,96
ЧБС	10,95±4,59	6,32±4,46	4,47±4,13	3,53±3,37
ЧПС	9,79±4,5	4,42±4,1	3,58±4,75	2,53±3,39
СРБ, мг/л	6,73±11,09	0,93±1,67	1,93±3,46	3,71±6,57
СОЭ, мм/ч	33,47±11,79	17,37±7,33	14,58±9,48	11,72±8,77
РФ, ЕД/мл	291,23±337,49	101,58±104,21	109,69±103,56	75,99±48,3
АМЦВ, ЕД/мл	579,99±427,2	572,07±407,79	559,47±448,31	566,78±415,11
ЭД	2,56±1,1	0,78±0,65	0,22±0,43	0,06±0,25

3,71±6,57 мг/л; СОЭ – с 33,47±11,79 до 11,72±8,77 мм/ч (рис. 2). Отдельно необходимо отметить, что к 12-му месяцу лечения РФ отсутствовал у 4 пациентов, причем 2 из них на момент включения были позитивны по РФ. Достоверного снижения концентрации АМЦВ не выявлено (исходно она составляла 579,99±427,2 ЕД/мл, через 12 мес – 566,78±415,11 ЕД/мл; рис. 3). Результаты ЭД подтверждают снижение воспалительной активности в суставах в процессе лечения: исходный счет равнялся 2,56±1,1, через 12 мес – 0,06±0,25 (рис. 4). Согласно критериям ACR, к 12-му месяцу лечения 20% улучшения достигли 8 пациентов, 50% – 6 и 70% – 3.

Обсуждение. Исследованная нами группа больных не полностью соответствует современному определению «резистентного к лечению» РА, тем не менее, нам хотелось продемонстрировать эффективность ТОФА у пациентов с высокой активностью болезни, сохраняющейся, несмотря на длительное лечение МТ и МП. Оценивая полученные результаты, следует указать, что эффект ТОФА развивается достаточно быстро: уже к 3 мес терапии наблюдалась положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей у большинства

у 1 (5,26%) – высокая активность заболевания. SDAI в среднем снизился в 3 раза (до 12,46±10,02). Ремиссии по SDAI (SDAI ≤3,3) достигли 2 пациента (10,53%), у 8 (42,11%) отмечалась низкая (3,3 < SDAI < 11), у 7 (36,84%) – умеренная (11,1 < SDAI < 26) и у 2 (10,53%) – высокая активность РА (SDAI > 26; рис. 1). У 6 пациентов стала возможной отмена метилпреднизолона. Нормализовались лабораторные показатели: уровень СРБ снизился с 6,73±11,09 до

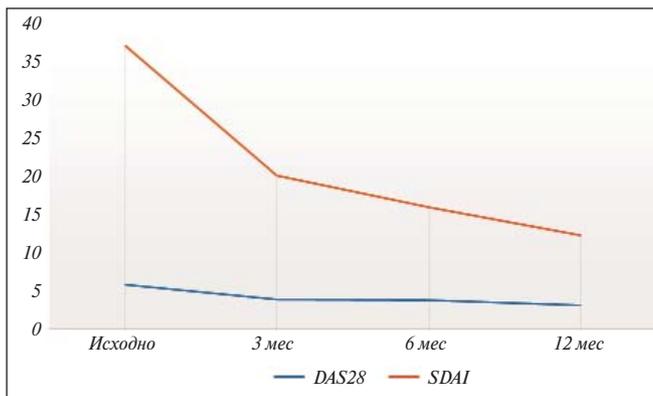


Рис. 1. Динамика суммарных индексов активности РА под влиянием терапии ТОФА

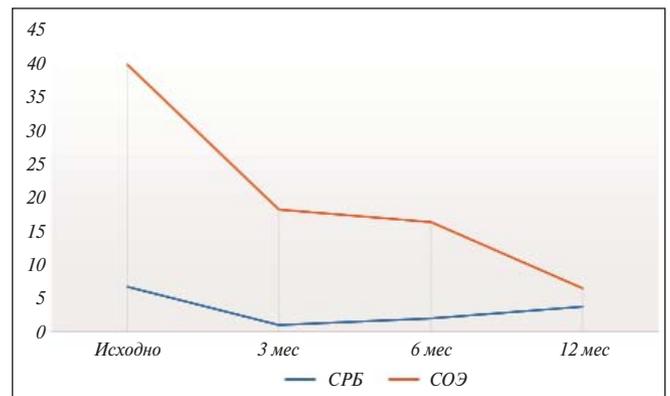


Рис. 2. Динамика СОЭ и уровня СРБ на фоне терапии ТОФА

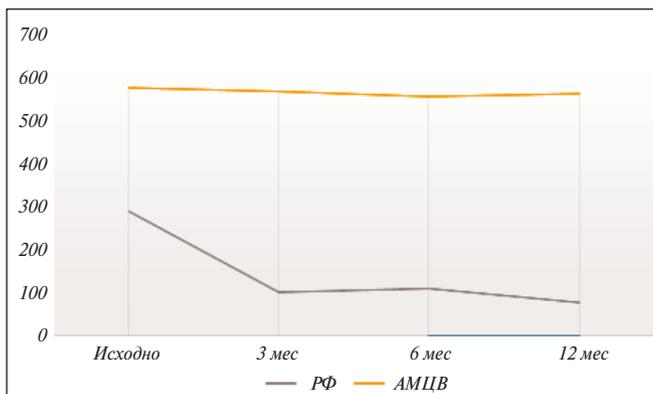


Рис. 3. Динамика уровня РФ и АМЦВ на фоне терапии ТОФА

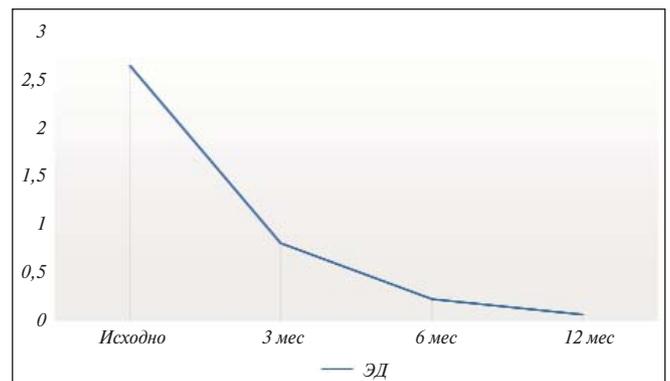


Рис. 4. Динамика счета ЭД на фоне терапии ТОФА

пациентов, у 5 (26,3%) – достигнута цель лечения. К 12 мес терапии ТОФА ремиссия или низкая активность РА по DAS28 зафиксирована у 11 (57,89%) и по SDAI – у 10 (52,63%) больных, что свидетельствует о высокой эффективности препарата. При этом наибольшая динамика отмечена в первые 3 мес лечения, в дальнейшем эффект развивался медленнее. Полученные данные согласуются с результатами отечественных и зарубежных авторов [1, 2, 4, 7, 8]. Клинические показатели указывают на разную частоту ремиссии, но ряд авторов считают, что наибольшей информативностью обладает SDAI (использование DAS28 часто приводит к переоценке результатов) [15, 16]. У 2 пациентов (согласно SDAI), несмотря на терапию, сохранялась высокая активность РА, что связано с определенным субтипом болезни, который не отвечает на терапию ТОФА. Интересно, что снижение титра РФ и его исчезновение у 2 пациентов не сопровождалось изменением содержания АМЦВ, что требует дальнейшего изучения. Переносимость тера-

пии ТОФА в нашем исследовании была хорошей. У 1 (5,2%) пациента отмечена НР в виде инфекции *Herpes Simplex*, у 2 (10,5%) – кратковременное повышение уровня аспартаминотрансферазы, что не явилось причиной исключения из исследования. Серьезных НР и отмены препарата не зарегистрировано, что указывает на безопасность применения ТОФА.

Выводы. Наши данные согласуются с результатами работ отечественных и зарубежных авторов и подтверждают хорошую эффективность и безопасность ТОФА в лечении пациентов с развернутой стадией РА. Инновационный механизм ТОФА позволяет достичь цели лечения у значительного числа больных, у которых недостаточно эффективна терапия МТ.

Исследование поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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
2. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Тофацитиниб в базисной терапии ревматоидного артрита: собственный клинический опыт. Медицинский совет. 2016;(8): 92-8. [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Tofacitinib in the basic therapy of rheumatoid arthritis: own clinical experience. *Meditsinskii sovet*. 2016;(8):92-8. (In Russ.)].
3. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Бакумов ПА. Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения. Вестник ВолГМУ. 2018;(2):3-9. [Babaeva AR, Kalinina EV, Bakumov PA. Innovative therapy of rheumatoid arthritis: algorithms and goals of treatment. *Vestnik VolGМУ*. 2018;(2):3-9. (In Russ.)].
4. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Aug 29. [Epub ahead of print]
5. Kotyla PJ. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *Biomed Res Int*. 2018 May 10;2018: 7492904. doi: 10.1155/2018/7492904. eCollection 2018.
6. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar;31(2):210-8. doi: 10.3904/kjim.2015.137. Epub 2016 Feb 26.
7. Li ZG, Liu Y, Xu HJ, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Nov 20;131(22):2683-2692. doi: 10.4103/0366-6999.245157.
8. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Самигуллина РР, Гайдук ИЗ. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):152-6. [Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR, Gaidukova IZ. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):152-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-152-156
9. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Kotulska-Kucharz A, et al. Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology. *Reumatologia*. 2018;56(4): 203-211. doi: 10.5114/reum.2018.77971. Epub 2018 Aug 31.
10. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2018 Oct;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2. Epub 2018 Aug 20.
11. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016 Apr 21; 353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777.
12. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Степанец ОВ и др. Методы оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2002;40(2):49. [Nasonov EL, Chichasova NV, Stepanets OV, et al. Methods for assessing the activity of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(2): 49. (In Russ.)].
13. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MN, et al. A simplified disease activity index for Rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb; 42(2):244-57.
14. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158. Epub 2013 Mar 21.
15. Авдеева АС, Панасюк ЕЮ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г. у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):20-4. [Avdeeva AS, Panasyuk EYu, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Evaluation of the clinical efficiency of tocilizumab therapy, by using DAS 28, SDAI, CDAI indices and new 2011 EULAR/ACR remission criteria in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):20-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1268
16. Aletaha D, Beccede M, Smolen J. Information technology concerning SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4 Suppl 98):45-8. Epub 2016 Jul 20.

Поступила 15.04.2019

Публикация статьи поддержана 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.