

Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита

Бабаева А.Р.¹, Калинина Е.В.¹, Каратеев Д.Е.²

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

¹400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1;

²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

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

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

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

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

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

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

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; karateev@irramn.ru

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

Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis

Babaeva A.R.¹, Kalinina E.V.¹, Karateev D.E.²

¹Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131;

²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

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

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

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

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

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

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

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

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; karateev@irramn.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

ния пациентов РА ТОФА был применен впервые.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 2. Индивидуальная динамика индекса DAS28 и лабораторных показателей (СРБ, РФ, СОЭ) у пациентов с РА через 1, 2, 3 мес терапии ТОФА

№ пациента	DAS28, баллы			СОЭ, мм			РФ, МЕ/мл			СРБ, мг/л			
	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес	исходно	1 мес	2 мес	3 мес
1	5,18	4,61	3,75	16	16	16	12	12	6	20	10	5	5
2	6,43	4,23	4,52	37	4	18	103,5	12	12	0	30,5	5	5
3	5,17	3,80	3,28	20	7	10	92	88	64	64	20,5	15	10
4	4,70	4,02	3,71	15	19	12	241	178	188	176	30,5	22,5	20
5	5,12	4,43	3,71	23	14	12	6	6	6	6	30,5	22,5	10
Среднее значение	5,32	4,21	3,80	22,2	12	13,6	93,3	59,2	55,2	50,4	26,4	16	10

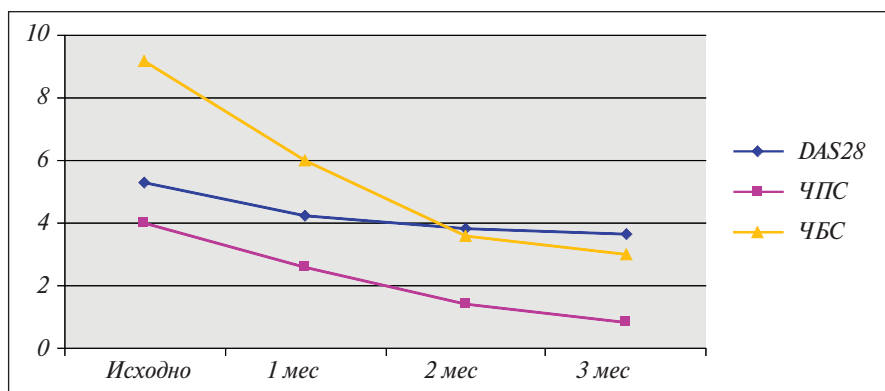


Рис. 1. Динамика средних показателей ЧПС, ЧБС, DAS28 на фоне терапии ТОФА

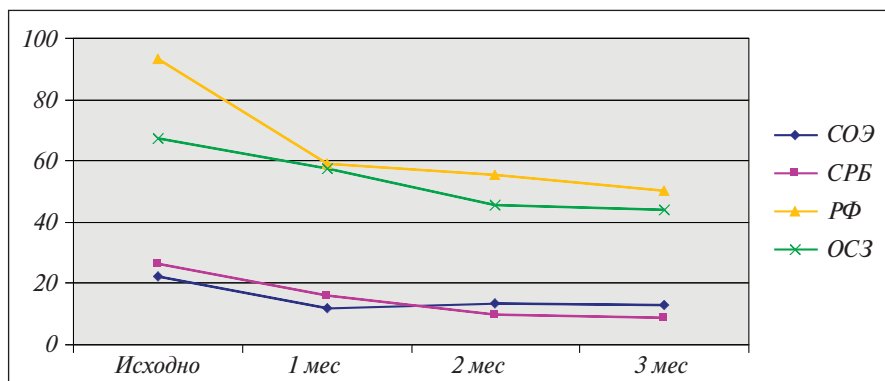


Рис. 2. Динамика средних показателей ОСЗ, СОЭ, РФ, СРБ на фоне терапии ТОФА

му снижению индекса активности РА, у 1 пациентки отмечено незначительное повышение индекса DAS28 (на 0,27 балла) и увеличение СОЭ при сопоставлении с их значениями на этапе месячного курса терапии ТОФА, хотя по сравнению с исходным уровнем СОЭ снизилась в 2 раза. Что касается показателей иммунологической активности процесса, то наблюдалась их положительная динамика: дальнейшее снижение уровня СРБ (у всех пациентов) и РФ (у 3 из 4 с РФ+).

Через 3 мес лечения ТОФА констатировано дальнейшее уменьшение клинических признаков активности РА, при этом произошло существенное снижение индекса DAS 28 по сравнению с исходным значением у всех 5 пациентов: динамика данного показателя колебалась от 1,1 до 2,39 балла (в среднем 1,51 балла). У 4 из 5 пациентов нормализовалась СОЭ, у всех больных наблюдались снижение уровня СРБ в 2–6 раз по сравнению с исходным, а также выраженное уменьшение уровня РФ с феноменом сероконверсии у 1 пациентки. Динамика средних значений исследованных показателей наглядно демонстрирует отчетливую тенденцию к снижению основных клинических и лабораторных проявлений активности РА под влиянием терапии с включением ТОФА (см. рис. 1, 2).

Обсуждение. Как показывают полученные результаты, терапевтический эффект, заключающийся в уменьшении выраженности суставного синдрома и снижении уровня лабораторных маркеров системного воспаления, на фоне приема ТОФА начинает развиваться уже после 1 мес терапии и достигает более высокого уровня после 3 мес лечения. Следует подчеркнуть, что получена положительная динамика не только субъективных показателей (ЧБС и ОСЗ), но и ЧПС, определяемого врачом, а также СОЭ, уровня СРБ и РФ. При этом обращает на себя внимание то, что наибольшая степень улучшения была достигнута по показателям ЧБС и ЧПС, тогда как общая ОСЗ пациентом, зависящая не только от тяжести суставного синдрома, улучшилась более умеренно, что может быть связано с коротким периодом терапии и требует дальнейшего наблюдения. Важным клиническим результатом является снижение уровня РФ у всех серопозитивных пациентов и даже достижение сероконверсии по этому показателю у 1 больной, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

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

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

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

Л И Т Е Р А Т У Р А

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

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