

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)

Демидова Н.В., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.

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

В настоящее время общепризнана необходимость достижения при ревматоидном артрите (РА) клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни. Представлено клиническое наблюдение пациентки с диагнозом РА, у которой наблюдались неэффективность стандартной базисной противовоспалительной терапии метотрексатом (МТ) в дозе 25 мг/нед, вторичная неэффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (адалимумаба) и неэффективность/плохая переносимость антагониста рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумаба. Это определило необходимость назначения тофацитиниба (ТОФА) – препарата с другим механизмом действия. ТОФА – первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, ингибиторов внутриклеточных киназ. На фоне терапии ТОФА была достигнута ремиссия заболевания, что дает основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, потенциально конкурирующий с терапией биологическими агентами.

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

Контакты: Наталья Викторовна Демидова; natasha-demidova@mail.ru

Для ссылки: 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.

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

Demidova N.V., Luchikhina E.L., Karateev D.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Today, it is generally accepted that it is necessary to achieve clinical remission in rheumatoid arthritis (RA) or as minimum a low disease activity. The paper describes a clinical case of a female patient diagnosed with RA who was observed to have inefficiency of standard disease-modifying antirheumatic therapy with methotrexate 25 mg/week, secondary inefficiency of tumor necrosis factor- α inhibitors (adalimumab), and inefficiency/poor tolerance of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab. This determined the need to use fofacitinib (TOFA), a drug with another mechanism of action. TOFA is the first agent from a new group of immunomodulatory and anti-inflammatory drugs, intracellular kinase inhibitors. Disease remission could be achieved during therapy with TOFA, which enables one to consider this synthetic drug as a therapy option that potentially competes with therapy with biologicals.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologicals; JAK kinase inhibitors; tofacitinib.

Contact: Natalia Viktorovna Demidova; natasha-demidova@mail.ru

For reference: 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.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-37-40>

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое заболевание суставов иммуновоспалительного генеза, приводящее к тяжелой инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни пациентов. В настоящее время общепризнана необходимость достижения при РА клинической ремиссии или как минимум низкой активности болезни, являющаяся основным тезисом рекомендаций «Лечение до достижения цели» («Тreat to target» – T2T) [1, 2]. Это отражено в международных [3] и отечественных [4] клинических рекомендациях.

На практике стратегия T2T основывается на применении «золотого стандарта» среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) метотрексата (МТ) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Традиционно считается, что все ГИБП, как ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), так и других классов, одинаково эффективны при РА при назначении по рекомендованным схемам в сочетании с МТ, что подтверждается метаанализами и прямыми сопоставлениями [5, 6] и отражено в клинических рекомендациях. В то же время эти выводы могут быть справедливы не для всех популяций пациентов, поскольку, как известно, ответ на различные виды терапии РА варьирует в зависимости от активности, стадии болезни, возраста, национальных особенностей пациентов и др. У пациентов с недостаточным ответом на синтетические БПВП, иФНО α и другие ГИБП могут давать неполный эффект (не позволяют добиться ремиссии или как минимум низкой активности болезни) или (реже) оказаться совершенно неэффективными (в 20–40% случаев). Имеется проблема вторичной лекарственной резистентности к ГИБП, которая связана в первую очередь с продукцией антител к препаратам, являющимся крупными белковыми молекулами, что ведет к потере эффекта на фоне продолжения лечения. Возможно «переключение» пациентов на иные ГИБП, однако ответ на терапию восстанавливается не всегда [7, 8]. ГИБП наиболее эффективно действуют в комбинации с МТ, в то время как при монотерапии не превосходят его по выраженности клинического ответа, за исключением, видимо, антагониста интерлейкина (ИЛ) 6 тоцилизумаба (ТЦЗ), который представляет собой моноклональное антитело к рецептору ИЛ 6.

В последнее время появились новые терапевтические возможности, связанные с применением ингибиторов Янус-киназ [9, 10], реальное место которых требует уточнения. К настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при РА достигнуты в отношении ингибитора JAK тофацитиниба¹ – ТОФА (CP-690,550). ТОФА – первое лекарственное средство из новой группы иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, ингибиторов внутриклеточных киназ. ТОФА – низкомолекулярное вещество, благодаря химической структуре, напоминающей АТФ, обратно и конкурентно блокирует АТФ-связывающий сайт JAK. ТОФА обратно ингибирует JAK1 и JAK3 (к которым обладает функциональной специфичностью по сравнению с JAK2) и прерывает сигнальный путь с участием JAK-STAT-системы. Таким образом, сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки и биологические эффекты цитокина не развиваются. Обратимость ингибирования JAK положительно влияет на безопасность

препарата, так как в эксперименте у животных с глубоким подавлением этого сигнального пути развивалась тяжелая, опасная для жизни патология. ТОФА представляет собой низкомолекулярный препарат для приема внутрь; стандартная доза составляет 5 мг 2 раза в день, при необходимости возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в день. В отличие от обычных синтетических БПВП ТОФА относится к препаратам таргетной терапии и по фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП (блокада биологических эффектов цитокинов), в частности, ряд особенностей механизма действия делает его близким к ТЦЗ (подавление эффекта ИЛ6).

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее достижение низкой активности РА по критериям EULAR на фоне терапии ТОФА у пациентки с РА, ранее получавшей стандартную болезнь-модифицирующую терапию и препараты из группы биологических агентов в реальной клинической практике.

Пациентка П., 1975 г. р., считает себя больной с ноября 2002 г., когда отметила дебют с артрита плечевых, локтевых, височно-нижнечелюстных, лучезапястных, правого коленного суставов и мелких суставов кистей и стоп, продолжительной утренней скованности (до обеда), похудания на 8 кг за 2 мес. В марте 2003 г. госпитализирована в Институт ревматологии РАМН. При обследовании: СОЭ 35 мм/ч, СРБ 28 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) 1/320. Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции: рентгенологическая картина неэрозивного артрита I стадии. Диагноз: РА, РФ+, полиартрит, неэрозивный, активность высокая, ФК III. Начата комбинированная терапия синтетическими БПВП: МТ 15 мг/нед, сульфасалазин 2,0 г/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут в течение 2 лет с удовлетворительной переносимостью и эффективностью, далее МТ подкожно² 25 мг/нед (по настоящее время). Отмечено снижение клинико-лабораторной активности заболевания, однако рецидивировал артрит правого коленного сустава, что потребовало неоднократного проведения пункций сустава с введением 1,0 мл бетаметазона³ с положительным эффектом в течение 4–6 нед. Учитывая рецидивирование артрита, нарастание функциональной недостаточности, наличие факторов неблагоприятного прогноза (высокие уровни РФ – 518 МЕ/мл и антител к циклическому цитруллиновому пептиду – 105,9 ЕД/мл), в декабре 2004 г. была инициирована терапия иФНО α инфликсимабом⁴ в дозе 200 мг внутривенно капельно. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций не наблюдалось. На фоне терапии развилась ремиссия заболевания (DAS28=1,2), которая сохранялась до июля 2008 г.

С лета 2008 г. – обострение заболевания. В клинической картине: артрит II, III пястно-фаланговых суставов (ПФС), II, V проксимальных межфаланговых суставов (ПМФ) и II–IV плюснефаланговых суставов правой стопы, правого коленного и левого локтевого суставов, длительная утренняя скованность. Постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов – диклофенак 200 мг/сут, в ноябре 2008 г. – внутрисуставное введение бетаметазона с положительной

² Методжект, Медак ГмбХ, Германия, номер гос. регистрации ЛП-002499

³ Дипроспан, Шеринг-Плау, Франция, номер гос. регистрации ЛП-000514

⁴ Ремикейд, ООО МСД Фармасьютикалс, Россия, номер гос. регистрации П N012948/01.

¹ Яквинус, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия, номер гос. регистрации ЛП-002026.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

Динамика числа болезненных, числа припухших суставов, СРБ и DAS28 через 1, 2 и 3 мес терапии ТОФА

Показатель	Исходно	1 мес	2 мес	3 мес
ЧБС	8	3	1	1
ЧПС	7	2	0	0
СРБ	10,2	2,7	0,6	0,2
DAS28	5,54	3,78	2,54	2,2

Примечание. ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов.

динамикой в течение 3 нед. На фоне базисной терапии (МТ подкожно 25 мг/нед) сохранялась высокая клинико-лабораторная активность: DAS28=5,4, СОЭ 40 мм/ч, СРБ 28,5 мг/л. С января 2009 г. начата биологическая терапия: адалимумаб⁵ 40 мг подкожно по схеме каждые 2 нед по ноябрь 2013 г. с выраженной положительной динамикой (DAS28=1,4) и удовлетворительной переносимостью.

Нарастание активности заболевания с 19.09.2013 г.: артрит правого коленного сустава и правого плечевого сустава, II, III ПФС кистей и II ПМФ сустава правой кисти. При динамическом лабораторно-инструментальном обследовании выявлено: СОЭ 46 мм/ч, СРБ 10,9 мг/л, DAS28=4,22. Магнитно-резонансная томография правого коленного сустава от 16.12.2013 г.: эрозии медиального мыщелка большеберцовой кости, гонартроз III стадии, начальные дегенеративные изменения тел менисков, синовит. Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции: рентгенологическая картина РА II стадии по Штейнбрökerу (сужение суставных щелей, единичные эрозии). Локального применения глюкокортикоидов оказалось недостаточно для достижения клинико-лабораторной стабилизации. Адалимумаб был отменен в связи с неэффективностью.

12.12.2013 г. начата терапия ТЦЗ⁶ 8 мг/кг – 600 мг внутривенно капельно по схеме 1 раз в 4 нед. Однако после 2-го

введения препарата отмечалось повышение артериального давления до 170/100 мм рт. ст. Было принято решение уменьшить дозу ТЦЗ до 400 мг на инфузию. На фоне терапии МТ в дозе 25 мг/нед подкожно и ТЦЗ 400 мг 1 раз в 4 нед внутривенно капельно сохранялась умеренная активность заболевания DAS28=4,0. 23.10.2014 г. – последнее введение ТЦЗ, после чего препарат отменен в связи с неэффективностью.

08.06.2015 г. иницирована терапия ТОФА 5 мг 2 раза в день. Уже через 1 мес терапии ТОФА наблюдалась положительная динамика ряда клинических и лабораторных показателей: снижение индекса DAS28, уровня СРБ (см. таблицу). С целью достижения ремиссии заболевания через 1,5 мес после начала терапии доза ТОФА была увеличена до 10 мг 2 раза в день. Обращало на себя внимание отсутствие рецидивов артрита правого коленного сустава с первого месяца начала лечения ТОФА. Через 2 мес наблюдения имелась отчетливая тенденция к дальнейшему снижению индекса активности РА (см. таблицу).

Описанный случай, с одной стороны, интересен развитием выраженного и быстрого терапевтического эффекта ТОФА в комбинации с МТ у пациентки с РА, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и ГИБП, что дает основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, сопоставимый по эффективности с терапией ГИБП. С другой стороны, интересен опыт успешной терапии ТОФА у пациентки с отсутствием эффекта и развитием неблагоприятной реакции на ТЦЗ, учитывая, что ряд особенностей механизма действия ТОФА делает его близким к ТЦЗ (подавление эффекта ИЛ6). Кроме того, данный случай представляет собой пример активной стратегии ведения (соответствующей в целом современным рекомендациям Т2Т) пациентки с упорным 13-летним течением РА, у которой, благодаря тщательному контролю активности заболевания, наблюдались длительные периоды клинической ремиссии, при этом отмечается минимальное рентгенологическое прогрессирование в мелких суставах (II стадия по Штейнбрökerу), сохранена функциональная способность и трудоспособность.

⁵Хумира, ООО Эббви, Россия, номер гос. регистрации ЛС-002422.

⁶Актемра, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария, номер гос. регистрации ЛСР-003012/09.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print].
- 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.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть I). Научно-практическая ревматология 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE i dr. 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: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
- Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28-38. doi: 10.1002/art.37711.
- Tak PP. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):600-9.

8. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Дек;51(12):2252–61.

9. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL.

New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–21. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>

10. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. *Современная ревматоло-*

гия. 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>

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.