

Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназ тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации

Каратеев А.Е.¹, Филатова Е.С.¹, Погожева Е.Ю.¹, Амирджанова В.Н.¹, Насонов Е.Л.^{1,2},
 Лиля А.М.^{1,3}, Мазуров В.И.⁴, Дё А.Ю.⁴, Баранов А.А.⁵, Лапкина Н.А.⁵,
 Лукина Г.В.⁶, Кирюхина Н.А.⁷, Давидьян С.Ю.⁷, Сальникова Т.С.⁸,
 Самигуллина Р.Р.⁴, Чакиева Д.С.⁴, Марусенко И.М.⁹, Семагина О.В.¹⁰,
 Семченкова М.Ю.¹¹, Давыдова А.Ф.¹², Калинина Е.В.¹³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁷ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁸ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Тула; ⁹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России, Петрозаводск; ¹⁰ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Серedaвина», Самара; ¹¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск; ¹²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар; ¹³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кировная ул., 41;

⁵Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁶Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 8б;

⁷Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70; ⁸Россия, 300035, Тула, ул. Ф. Энгельса, 58;

⁹Россия, 185910, Петрозаводск, проспект Ленина, 33; ¹⁰Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

¹¹Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28; ¹²Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167; ¹³Россия, Волгоград, ул. Павших борцов, 1

Ингибиторы янус-киназ (ЯК) блокируют внутриклеточные сигнальные пути, отвечающие за синтез провоспалительных цитокинов и медиаторов, которые, в свою очередь, вызывают активацию болевых рецепторов и развитие центральной сенситизации (ЦС). Предполагается, что ингибиторы ЯК могут быстро устранять боль и уменьшать выраженность ЦС.

Цель исследования – оценить влияние ингибитора ЯК тофацитиниба (ТОФА) на выраженность боли и признаки ЦС у больных активным ревматоидным артритом (РА) через 7 и 28 дней после начала терапии.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 39 больных РА (средний возраст 50,9±11,1 года, 79,5% женщин), DAS28 – 5,8±0,6. Из них 89,7% были серопозитивными по ревматоидному фактору, 82,0% получали метотрексат и 18,0% – лефлуномид. Всем пациентам был назначен ТОФА 5 мг 2 раза в день в связи с неэффективностью или непереносимостью генно-инженерных биологических препаратов. Оценивались выраженность боли с помощью опросника VPI (Brief Pain Inventory), наличие невропатического компонента боли (НКБ) с помощью опросника PainDETECT и признаков ЦС с помощью опросника CSI (Central Sensitization Inventory) в первые 4 нед после назначения ТОФА.

Результаты и обсуждение. Пациенты исходно испытывали умеренную или выраженную боль (в среднем 5,33±2,51 по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ, включенной в VPI), 53,8% имели признаки ЦС (CSI ≥40), 17,9% – признаки НКБ (PainDETECT >18). Уже через 7 дней после начала приема ТОФА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли в среднем до 4,06±2,2 по ЧРШ (p=0,01) и на 29,4±17,9% по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом (VPI), а также выраженности ЦС – уменьшение значения CSI в среднем до 35,9±11,2 (p=0,01). Через 28 дней эффект усилился: наблюдалось снижение уровня боли по ЧРШ до 2,32±1,57 (p<0,001), боли по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом до 43,6±29,6%, медианы значения PainDETECT до 2,5 [0; 8,7] (p<0,001), показателя CSI в среднем до 26,4±13,9 (p<0,001). Серьезных неблагоприятных реакций не отмечено. ТОФА обладает быстрым анальгетическим эффектом, что позволяет рассматривать его как средство выбора при проведении патогенетической

терапии у больных активным РА с выраженной болью, особенно при наличии признаков ЦС и вторичной фибромиалгии. Несомненно, требуются большие по масштабу длительные контролируемые исследования с более широким кругом оцениваемых параметров для уточнения лечебного потенциала ТОФА у этой категории пациентов. Ограничением настоящего исследования явился его открытый наблюдательный характер.

Заключение. Использование ингибитора ЯК ТОФА позволяет достичь быстрого анальгетического эффекта, в том числе за счет влияния на ЦС и НКБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хроническая боль; центральная сенситизация; тофацитиниб; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Филатова ЕС, Погожева ЕЮ и др. Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназ тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации. Современная ревматология. 2020;14(2):69–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-69-75

A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements

Karateev A.E.¹, Filatova E.S.¹, Pogozeva E.Yu.¹, Amirdzhanova V.N.¹, Nasonov E.L.^{1,2}, Lila A.M.^{1,3}, Mazurov V.I.⁴, De A.Yu.⁴, Baranov A.A.⁵, Lapkina N.A.⁵, Lukina G.V.⁶, Kiryukhina N.A.⁷, Davidyan S.Yu.⁷, Salnikova T.S.⁸, Samigullina R.R.⁴, Chakieva D.S.⁴, Marusenko I.M.⁹, Semagina O.V.¹⁰, Semchenkova M.Yu.¹¹, Davydova A.F.¹², Kalinina E.V.¹³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁵Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl;

⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow;

⁷N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁸Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ⁹Petrozavodsk State Medical University, Ministry of Education and Science of Russia, Petrozavodsk; ¹⁰V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ¹¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk;

¹²Prof. S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Research Institute, Krasnodar; ¹³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ⁵5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁶86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia; ⁷70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁸58, F. Engels St., Tula 300035, Russia; ⁹33, Lenin Prospect, Petrozavodsk 185910, Russia; ¹⁰159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹¹28, Krupskaya St., Smolensk 214019, Russia; ¹²167, First May St., Krasnodar 350086, Russia;

¹³1, Pavshikh Bortsov St, Volgograd 400131, Russia

Janus kinase (JK) inhibitors block the intracellular signaling pathways that are responsible for the synthesis of proinflammatory cytokines and mediators, which in turn cause the activation of pain receptors and central sensitization (CS). It is suggested that JK inhibitors can rapidly eliminate pain and reduce the severity of CS. **Objective:** to evaluate the effect of the JK inhibitor tofacitinib (TOFA) on the intensity of pain and the signs of CS in patients with active rheumatoid arthritis (RA) at 7 and 28 days after therapy initiation.

Patients and methods. A study group consisted of 39 patients (79.5% female) (mean age 50.9±11.1 years) with RA (DAS28 5.8±0.6). Of these, 89.7% were seropositive for rheumatoid factor; 82.0% took methotrexate and 18.0% received leflunomide. All the patients were prescribed TOFA 5 mg twice daily due to the inefficacy or intolerance of biological agents. The investigators estimated pain intensity using a Brief Pain Inventory (BPI), rated the presence of a neuropathic pain component (NPC) with the PainDETECT questionnaire, and assessed the signs of CS with the Central Sensitization Inventory (CSI) during the first 4 weeks after TOFA administration.

Results and discussion. The patients initially experienced moderate or severe pain (the mean scores of 5.33±2.51 on the numerical rating scale (NRS) included in BPI); 53.8% had signs of CS (CSI scores of ≥40); 17.9% had signs of a NPC (PainDETECT scores of >18). Already on day 7 after the start of TOFA administration, there was a statistically significant decrease in the mean NRS pain intensity scores to 4.06±2.2 (p=0.01) and by 29.4±17.9%, as shown by the patient's assessment of the analgesic effect of therapy (BPI), as well as the severity of CS, namely a decrease in the mean NRS pain score to 35.9±11.2 (p=0.01). On 28 days, the effect became better: there was a reduction in the level of NRS pain to 2.32±1.57 (p<0.001), in pain according to the patient's assessment of the analgesic effect of therapy to 43.6±29.6%; in the median PainDETECT score to 2.5 [0; 8.7] (p<0.001); and in CSI scores to an average of 26.4±13.9 (p<0.001). No serious adverse reactions were noted.

TOFA has a rapid analgesic effect, which allows it to be considered as a chooser for pathogenetic therapy in patients with active RA and severe pain, especially

in the presence of CS signs and secondary fibromyalgia. Undoubtedly, large-scale, long-term controlled studies with a wider range of estimated parameters are required to clarify the therapeutic potential of TOFA in this patient category. The limitation of this investigation was its open observer design pattern.

Conclusion. The use of the JK inhibitor TOFA can achieve a rapid analgesic effect, inter alia due to its effect on CS and NPC.

Keywords: rheumatoid arthritis; chronic pain; central sensitization; tofacitinib; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Filatova ES, Pogoževa EYu, et al. A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):69–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-69-75

В настоящее время возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), таких как ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА), существенно расширились. В клиническую практику вошли принципиально новые инструменты воздействия на аутоиммунное воспаление – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Эти лекарственные средства влияют на ключевые звенья патогенеза РА и ПсА, прерывая «цитокиновый каскад» и блокируя внутриклеточные сигнальные пути (ВСП), тем самым предотвращая активацию клеток воспалительного ответа, синтез медиаторов воспаления и факторов роста, разрушение ткани суставов и системную воспалительную реакцию [1, 2].

Ярким представителем новой генерации патогенетических средств для лечения РА и ПсА является тофациитиниб (ТОФА) – обратимый ингибитор янус-киназы (ЯК) преимущественно 1-го и 3-го типов. Блокируя ЯК, ТОФА предотвращает активацию ВСП, связанного с белками – передатчиками сигнала и активаторами транскрипции – ПСАТ (signal transducer and activator of transcription, STAT), через который осуществляется перенос провоспалительного стимула к ядру клеток от ряда ключевых цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 6 и интерферон (ИНФ) γ [3–6].

Эффективность ТОФА при ИВРЗ не вызывает сомнений – она подтверждена серией рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) Oral Rheumatoid Arthritis Trial, участниками которых стали около 5000 больных РА [3, 4], и Oral Psoriatic Arthritis Trial, в которые было включено около 1500 больных ПсА [7, 8]. ТОФА продемонстрировал достоверное уменьшение активности ИВРЗ, обеспечивая 20; 50 и 70% улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology), значительное снижение индексов DAS28 и PASI (Psoriasis Area Severity Index), улучшение функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и качества жизни по SF-36, а также замедление прогрессирования структурных изменений, которое оценивалось по индексу Sharp/van der Heide) [3, 4, 7, 8].

Одним из важных преимуществ ТОФА оказалась быстрая развития клинического эффекта, что прежде всего касается основных *оцениваемых пациентами показателей*: интенсивности боли; общей оценки боляго и утомляемости [4, 6]. Предполагается, что быстрый и выраженный анальгетический эффект ТОФА связан с подавлением периферической и центральной сенситизации (ЦС) – механизмов, лежащих в основе развития хронической боли при ИВРЗ. Так, блокада ВСП ЯК-ПСАТ снижает экспрессию генов циклооксигеназы 2, матриксной простагландин Е2-синтазы и

матриксных металлопротеиназ (ММП), предотвращает активацию и пролиферацию микроглиального окружения нейрональных клеток, а также препятствует лиганд-ассоциированному открытию трансмембранных каналов (семейство TRPV) афферентных нервных окончаний, что значительно *повышает порог возбудимости* периферических и центральных нейронов ноцицептивной системы. Эти аспекты клинической фармакологии ингибиторов ЯК представляют большой интерес в свете новых данных о механизме развития хронической боли при РА и ПсА, в том числе о значительной роли феномена ЦС и «вторичной фибромиалгии» в формировании рефрактерности к лечению синтетическими БПВП и ГИБП [2, 4, 6, 9].

В нашей стране накоплен достаточно большой опыт применения ТОФА для лечения ИВРЗ, который фиксируется в отечественных регистрах больных РА и ПсА. Однако до настоящего времени не проводилось исследований, в которых бы специально оценивались обезболивающее действие ТОФА на ранних сроках применения, а также клинические аспекты его влияния на элементы ЦС.

Цель исследования – оценка влияния ингибитора ЯК ТОФА на выраженность боли и признаки ЦС у больных активным РА через 7 и 28 дней после начала терапии.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 39 больных РА (средний возраст $50,9 \pm 11,1$ года), которым был назначен ТОФА в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью синтетических БПВП и ГИБП. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство из них (79,5%) составляли женщины среднего возраста с длительностью болезни около 5 лет и умеренной или высокой воспалительной активностью (по DAS28), получавшие метотрексат (МТ). Около половины пациентов также принимали глюкокортикоиды (ГК), а более 80% – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Для оценки выраженности боли использовали опросник ВРІ (Brief Pain Inventory), наличия невропатического компонента боли (НКБ) – опросник PainDETECT, наличия признаков ЦС – опросник CSI (Central Sensitization Inventory) [10–12]. На момент осмотра интенсивность болевых ощущений определяли с помощью числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ), включенной в ВРІ (оценка средней боли, испытанной за последние 24 ч), в которой 0 соответствовал отсутствию боли, а 10 – невыносимой боли.

Все больные на момент включения в исследование испытывали умеренную или сильную боль (≥ 4 по ЧРШ), у 17,9% имелась высокая вероятность наличия невропатического компонента боли – НКБ (значение PainDETECT > 18) и у 53,8% – наличия ЦС (значение CSI ≥ 40).

Всем пациентам был назначен ТОФА (Яквинус®) по 5 мг 2 раза в день в соответствии с инструкцией фирмы-произво-

дителя (с учетом представленных в ней показаний и противопоказаний). Проводимая ранее терапия МТ, лефлунонимом (ЛЕФ), ГК и НПВП продолжалась с использованием прежних доз и кратности приема.

Анальгетический эффект ТОФА исследовали через 7 и 28 дней после начала лечения. Критериями оценки действия препарата являлись: динамика интенсивности боли по ВРІ (оценка средней боли, испытанной за последние 24 ч), оценка анальгетического эффекта терапии пациентом по ВРІ (насколько боль уменьшилась под действием лекарств за последние 24 ч), динамика НКБ по PainDETECT, а также выраженность ЦС по опроснику CSI.

Все участники исследования дали информированное согласие на проведение терапии ТОФА, а также на анонимную оценку личных данных, необходимых для анализа результатов лечения.

Полученные данные заносились в специальную исследовательскую карту, которая заполнялась для каждого клинического случая и включала сведения из амбулаторной карты/истории болезни. Информация из исследовательских карт была использована для создания единой компьютерной базы данных и последующего статистического анализа.

Для математической обработки данных применяли программу SPSS 17.0. Количественные показатели были представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок и критерий Манна–Уитни для независимых выборок; качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все 39 пациентов успешно завершили 28-дневный прием ТОФА. Случаев выпадения из-под наблюдения, а также прерывания терапии ТОФА из-за неблагоприятных реакций (НР), неэффективности терапии или иных причин не зафиксировано.

На фоне терапии уже через 7 дней отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли ($p = 0,01$ по сравнению с исходным уровнем), которое продолжало нарастать к 28-му дню ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем; рис. 1). Пациенты также отметили существенное снижение максимально выраженной боли, которую они испытывали за последние 24 ч (наиболее сильная боль по ВРІ). Так, если исходно ее выраженность составляла $6,33 \pm 2,13$, то через 7 дней – $4,77 \pm 2,30$, а через 28 дней – уже $2,89 \pm 1,93$ (в обоих случаях $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Через 7 дней снижение интенсивности боли по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом достигало в среднем $29,4 \pm 17,9\%$ (Me 20 [10,0; 50,0] %), а через 28 дней – $43,6 \pm 29,6\%$ (Me 40 [20,0; 67,5] %).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА (n=39)
Table 1. Clinical characteristics of RA patients (n=39)

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	79,5/20,5
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$50,9 \pm 11,1$
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 14]
Серопозитивность по РФ, %	89,7
Серопозитивность по АЦЦП, %	76,9
DAS28, $M \pm \sigma$	$5,8 \pm 0,6$
Прием синтетических БПВП, %:	
МТ	82,0
ЛЕФ	18,0
Прием ГК, %	48,7
Прием НПВП, %	82,0
Интенсивность боли по ЧРШ, $M \pm \sigma$	$5,33 \pm 2,51$
PainDETECT, $M \pm \sigma$	$12,9 \pm 5,5$
CSI, $M \pm \sigma$	$43,1 \pm 12,8$

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинному пептиду.

Note. RF – rheumatoid factor; anti-CCP – anti-cyclic citrullinated peptide.

Уменьшение боли сопровождалось статистически значимым снижением ее негативного влияния на параметры, определяющие физическую и социальную деятельность пациентов (табл. 2). Медиана выраженности НКБ по PainDETECT после 7 дней терапии уменьшилась незначительно – до 9 [2,0; 12,0] ($p = 0,103$ по сравнению с исходным уровнем), но через 28 дней отмечено существенное ее снижение – до 2,5 [0; 8,7] ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем). Зафиксировано также значимое снижение выраженности ЦС по опроснику CSI (рис. 2) через 7 и 28 дней при сопоставлении с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Обсуждение. Согласно полученным данным, использование ТОФА в дозе 10 мг/сут у пациентов с активным РА уже в первые недели лечения обеспечивает значительное

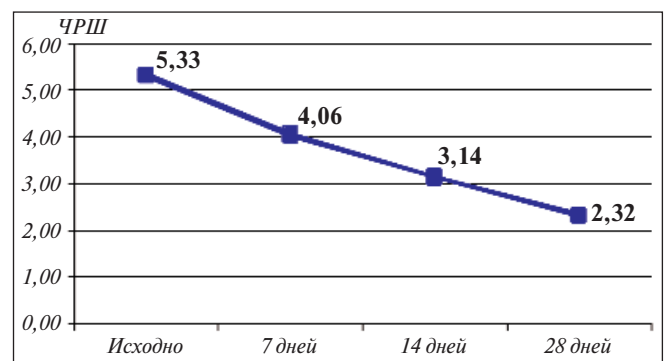


Рис. 1. Динамика средней интенсивности боли на фоне лечения ТОФА (опросник ВРІ)
Fig. 1. The dynamics of moderate pain intensity during TOFA treatment (BPI)

Таблица 2. Динамика влияния боли на физическую и социальную активность пациентов (ЧРШ ВРІ 0–10: 0 – не влияла, 10 – влияла очень сильно), $M \pm \sigma$

Table 2. The dynamics of the effect of pain on patients' physical and social activities (BPI NRS 0–10: 0 – no effect, 10 – a very strong effect), $M \pm \sigma$

Параметр	Исходно	Через 7 дней	Через 28 дней
Повседневная активность	5,23±2,51	3,89±2,32**	2,43±1,97***
Настроение	5,03±2,60	3,49±2,39**	2,18±2,02***
Способность ходить	5,23±2,15	3,57±2,40**	2,07±2,02***
Способность выполнять работу по дому	5,18±2,86	3,69±2,23**	2,43±2,18***
Отношения с окружающими	3,64±2,89	2,54±2,03*	1,79±1,02***
Сон	5,00±2,57	3,51±2,42**	2,11±1,95***
Способность получать удовольствие	4,62±3,11	3,26±2,43*	2,11±2,09***

*Различия незначимы; ** $p < 0,05$ (по сравнению с исходным уровнем); *** $p < 0,001$ (по сравнению с исходным уровнем).

*The differences are insignificant; ** $p < 0.05$ vs. baseline level; *** $p < 0.001$ vs. baseline level.

уменьшение боли. Через 7 дней интенсивность болевых ощущений снизилась более чем на 20% (на 23,8% по ЧРШ и на 29,4% по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом), через 28 дней – примерно в 2 раза по сравнению с исходным уровнем (на 56,5% по ЧРШ и на 43,6% по оценке анальгетического эффекта терапии пациентом). Уменьшение боли ассоциировалось со значительным снижением признаков ЦС и улучшением параметров, отражающих влияние боли на физическую и социальную деятельность, таких как повседневная активность, настроение, способность ходить и выполнять работу по дому, отношения с окружающими, сон и способность получать удовольствие.

Эти результаты позволяют говорить о комбинированном влиянии ТОФА как на периферические, так и на центральные элементы формирования хронической боли, связанной с аутоиммунным воспалением. Известно, что активация ВСП ЯК/ПСАТ приводит к стимуляции клеток «воспалительного ответа» (макрофагов, нейтрофилов, синовиальных фибробластов) и гиперпродукции провоспалительных цитокинов и медиаторов в тканях пораженного сустава, тем самым вызывая развитие сенситизации периферических болевых рецепторов. Вместе с тем цитокин-опосредованные нейропластические изменения (в частности, стойкое открытие лиганд-зависимых ионных каналов) нейронов ноцицептивной системы определяют возникновение феномена ЦС [5, 6, 9]. ТОФА блокирует оба этих патогенетических механизма, оказывая комплексный анальгетический эффект.

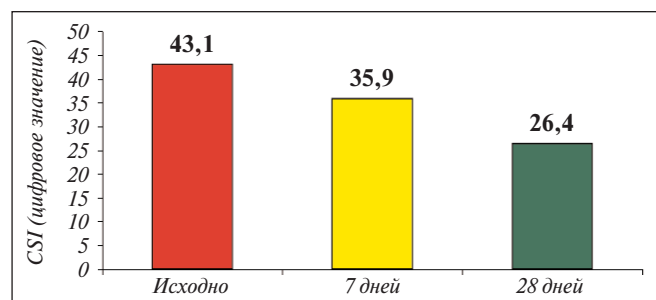


Рис. 2. Динамика выраженности ЦС на фоне лечения ТОФА (опросник CSI)

Fig. 2. The dynamics of the degree of CS during TOFA treatment (BPI)

В экспериментальных работах установлено быстрое уменьшение интенсивности синовита, сопровождающееся снижением экспрессии ИЛ6, ИНФ γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α , а также ММП 1, 3 и 13, на фоне применения ТОФА [13, 14]. Также было показано, что блокада ЯК подавляла активацию ВСП ПСАТ3 в клетках спинного мозга и центральной нервной системы, что препятствовало значительному снижению болевого порога и развитию механической аллодинии после интратекального введения ИЛ6 [15, 16].

Конечно, оценивая наши результаты, следует учесть, что они получены в ходе открытого неконтролируемого исследования. Обычно такие наблюдательные работы показывают более благоприятный ответ на терапию, чем классические двойные слепые РКИ, особенно если речь идет об использовании перспективного нового лекарственного средства.

В то же время данные международных РКИ также демонстрируют быстрое клиническое действие ТОФА. Например, E.G. Воусе и соавт. [17] провели метаанализ 11 РКИ, в которых сравнивалась эффективность ТОФА в виде монотерапии или в сочетании с БПВП ($n=4901$); адалимумабом и плацебо ($n=785$), а также еще одного длительного (48 мес) открытого исследования ТОФА ($n=4102$) при РА. Установлено, что по выраженности обезболивающего эффекта ТОФА превосходил адалимумаб и плацебо. После 12 нед терапии уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на фоне приема ТОФА составило 45–54%, адалимумаба – 30–32%, плацебо – 15–29%.

G.V. Wallenstein и соавт. [18] изучали анальгетическое действие ТОФА в двух РКИ, в которых этот препарат использовался в качестве монотерапии или в сочетании с БПВП. Спустя 2 нед после начала лечения различия по обезболивающему эффекту в группах активной терапии и плацебо оказались статистически значимы: на фоне монотерапии ТОФА по 10 мг/сут интенсивность боли снизилась в среднем на 12 пунктов, при комбинированной терапии – на 17 пунктов; в группах плацебо – на 7,5 и 8 пунктов по ВАШ ($p < 0,05$).

J.M. Kremer и соавт. [19] сравнили эффективность ТОФА и плацебо у 264 больных активным РА с неадекватным ответом на МТ или ГИБП. При назначении ТОФА по 10 мг/сут уменьшение боли после 6 нед терапии составило 34,2 мм,

при использовании плацебо — только 9,9 мм по ВАШ. Важно отметить, что значимое улучшение состояния больных (ответ на уровне ACR20) на фоне приема ТОФА было отмечено уже в первые дни лечения: через 7 дней — у 27%, через 14 дней — у 50% больных (в группе плацебо у 11 и 20% соответственно).

Весьма показательны данные, полученные в РКИ OPAL Beyond и характеризующие анальгетическое действие ТОФА. Участниками этого исследования стали 394 больных ПсА с неадекватным ответом на ГИБП (ингибиторы ФНО α). Уже через 2 нед после начала приема ТОФА по 10 и 20 мг/сут интенсивность боли снизилась на 12 и 16 мм по ВАШ (при использовании плацебо — лишь на 4 мм). После 3 мес терапии уровень уменьшения боли в обеих группах активной тера-

пии достиг 20 мм, в группе плацебо — лишь 7 мм ($p < 0,001$). Любопытно, что после перевода больных, исходно получавших плацебо, на ТОФА по 10 и 20 мг/сут уменьшение боли до 18–20 мм по ВАШ было достигнуто уже через 4 нед терапии [20].

Заключение. Таким образом, ТОФА обладает быстрым анальгетическим эффектом, что позволяет рассматривать этот препарат как средство выбора при проведении патогенетической терапии у больных активным РА с выраженной болью, особенно при наличии признаков ЦС и вторичной фибромиалгии. Несомненно, требуются более масштабные и длительные контролируемые исследования с более широким кругом оцениваемых параметров для уточнения лечебного потенциала ТОФА у этой категории пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.]
2. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: achievements and unresolved problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7. (In Russ.).]
3. 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: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
4. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Ли́ла АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58(1):62-79. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
5. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jun;10(5-6): 117-27. doi: 10.1177/1759720X18776224. Epub 2018 May 19.
6. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic Pain in Inflammatory Arthritis: Mechanisms, Metrology, and Emerging Targets—A Focus on the JAK-STAT Pathway. *Pain Res Manag*. 2018 Feb 7;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215. eCollection 2018.
7. Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Результаты изучения клинической эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении псориазического артрита. Современная ревматология. 2019;13(2):112-8. [Korotaeva TV, Loginova EYu. Results of studying the clinical efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of psoriatic arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):112-8. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-112-118
8. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2017 Nov;9(14): 1153-63. doi: 10.2217/imt-2017-0087. Epub 2017 Oct 2.
9. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan; 39(1):269-74. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1. Epub 2019 Aug 24.
10. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, et al. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2017 Feb;17(2):166-75. doi: 10.1111/papr.12440. Epub 2016 Mar 15.
11. Chiarotto A, Viti C, Sulli A, et al. Cross-cultural adaptation and validity of the Italian version of the Central Sensitization Inventory. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018 Oct;37:20-8. doi: 10.1016/j.msksp.2018.06.005. Epub 2018 Jun 15.
12. Лагышева НВ. Коморбидные заболевания у пациентов с хронической мигренью. Дисс. докт. мед. наук. Москва; 2020. 260 с. [Latysheva NV. Comorbid diseases in patients with chronic migraine. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2020. 260 p.]
13. Perez-Baos S, Gratal P, Barrasa JI, et al. Inhibition of pSTAT1 by tofacitinib accounts for the early improvement of experimental chronic synovitis. *J Inflamm (Lond)*. 2019 Jan 29;16:2. doi: 10.1186/s12950-019-0206-2. eCollection 2019.
14. McGarry T, Orr C, Wade S, et al. JAK/STAT Blockade Alters Synovial Bioenergetics, Mitochondrial Function, and Proinflammatory Mediators in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2018 Dec;70(12): 1959-70. doi: 10.1002/art.40569. Epub 2018 Oct 27.
15. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015 Jun;34:75-82. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.008. Epub 2015 Mar 6.
16. Kojima H, Inoue T, Kunimoto H, Nakajima K. IL-6-STAT3 signaling and premature senescence. *JAKSTAT*. 2013 Oct 1; 2(4):e25763. doi: 10.4161/jkst.25763. Epub 2013 Jul 22.
17. Boyce EG, Vyas D, Rogan EL, et al. Impact of tofacitinib on patient outcomes in rheumatoid arthritis — review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2016 Jan 14; 7:1-12. doi: 10.2147/PROM.S62879. eCollection 2016.
18. 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. Epub 2016 Apr 28.
19. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567
20. Strand V, de Vlam K, Covarrubias-Cobos JA, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors in the phase III, randomised controlled trial: OPAL Beyond. *RMD Open* 2019;5:e000808. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000808

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.04.2020/23.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Пфайзер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by Pfizer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>.
Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Насонов Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
Лапкина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>.
Лукина Г.В. <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
Сальникова Т.С. <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>
Самигуллина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Давыдова А.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-0144-8881>
Калинина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-1762-6056>
Дё А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7840-8730>
Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>