

А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра факультетской терапии

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ПО МАТЕРИАЛАМ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ-РЕВМАТОЛОГОВ ЮГА РОССИИ ОТ 13 МАЯ 2015 ГОДА В ВОЛГОГРАДЕ)

УДК 616.72-002.77(470.45)

Фармакотерапия ревматоидного артрита (РА) включает обязательное применение болезнь-модифицирующих, или базисных, препаратов с целью достижения ремиссии либо низкой активности заболевания. Группой экспертов-ревматологов Юга России и Санкт-Петербурга был рекомендован препарат «Тофацитиниб» для повышения эффективности и безопасности лечения РА. Решение было принято по итогам совещания, в ходе которого были рассмотрены материалы международных клинических испытаний, а также результаты собственных клинических наблюдений, проведенных на базе кафедры факультетской терапии ВолгГМУ. Сделано заключение о том, что препарат «Тофацитиниб» (яквинус) в суточной дозе 10 мг может быть применен не только для монотерапии РА, но и в комбинации с метотрексатом. Механизм терапевтического действия тофацитиниба позволяет рассматривать этот препарат как альтернативу генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб.

A. R. Babaeva, E. V. Kalinina

NEW OPPORTUNITIES FOR BASELINE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS (BASED ON DATA OF SOUTHERN RUSSIA RHEUMATOLOGY COUNCIL MEETING OF MAY 13, 2015, VOLGOGRAD)

Rheumatoid arthritis (RA) treatment includes anti-rheumatic drugs (DMARD) modifying the development of the disease. The principle purpose of the RA treatment is to achieve remission or minimal disease activity. A group of rheumatology experts from southern Russia and St. Petesburg recommended a novel disease-modifying drug, tofacitinib, to enhance the efficacy and safety of RA treatment. The experts analyzed the results of the international clinical trials and shared their experience in the use of tofacitinib. The Council resolution contains suggestions regarding the use of tofacitinib at a dose of 10 mg daily for treating RA as a monotherapy or in combination with methotrexate. We conclude that tofacitinib can be used as a potential alternative to genetically engineered biologic agents.

Key words: rheumatoid arthritis (RA), tofacitinib.

Современная концепция лечения РА («Treat to target» – «Лечение до достижения цели») [15] предусматривает обязательное применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) при необходимости, для достижения и поддержания ремиссии либо минимальной активности заболевания. Согласно национальным и международным клиническим рекомендациям, терапия РА должна начинаться с применения традиционных БПВП из группы иммунодепрессантов: метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина, гидроксихлорохина [4, 15]. При неэффективности монотерапии или комбинированной терапии указанными средствами либо их комбинации должны быть применены биологические агенты (ГИБП) антицитокинового действия, такие как ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 (ИЛ-6) или модуляторы активности иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов) [3, 16].

Несмотря на большой арсенал противоревматических средств, пополняемый в последние годы новыми препаратами из группы ГИБП, достижение клинической ремиссии или минимальной активности заболевания у пациентов с резистентным РА остается трудной практической задачей [6].

Это может быть связано с плохой переносимостью терапевтических доз стандартных БПВП, противопоказаниями к их применению, а также развитием нежелательных явлений, требующих отмены.

Что касается биологических агентов, то частыми причинами, лимитирующими длительное применение этих препаратов, является снижение терапевтического эффекта в динамике лечения (в значительном числе случаев связанное с иммуногенностью препаратов, преимущественно из группы моноклональных антител), а также нежелательные явления, включая инфекции, развитие аллергических реакций 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 самым влияет на транскрипцию ДНК [3, 5].

JAK (янус-киназы, Janus kinase, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны – подобно изображению древнеримского бога Януса) – одна из разновидностей тирозинкиназ. JAK – это часть внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящей из янус-киназ 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 ИЛ-6, и обеспечении ответа на эти сигналы функциональной активации клеток-мишеней.

В последние годы для лечения РА был предложен новый препарат из класса ингибиторов JAK-киназ – тофацитиниб (ТОФА), зарегистрированный фармацевтической компанией «Пфайзер» в марте 2013 г. в РФ под торговым наименованием Яквинус®. Данный препарат был рекомендован к включению в комплексную терапию РА [5, 8]. Тофацитиниб – низкомолекулярный пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладает химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и обладает 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 [3].

На кафедре факультетской терапии ВолгГМУ впервые в Российской Федерации для лечения ревматоидного артрита был применен инновационный препарат «Тофацитиниб» (яквинус) из класса ингибиторов JAK-киназ [1]. В исследование были включены 5 пациентов с верифицированным диагнозом РА (критерии ACR 1987, EULAR 2010), не достигших ремиссии либо низкой активности заболевания на фоне проводимой ранее терапии стандартными БМП (метотрексат, лефлуномид). Высокая активность РА по критерию DAS28 у 4 пациентов, умеренная – у 1 пациентки. Эффективность лечения оценивали через 3 месяца на основании динамики индекса DAS28, клинических, лабораторных и иммунологических показателей активности РА с анализом выраженности ответа на терапию по критериям ACR 20/50/70. Оценку безопасности проводили путем регистрации возможных нежелательных явлений, в том числе изменений со стороны лабораторных тестов.

Результаты проведенного исследования показали, что тофацитиниб в суточной дозе 10 мг обладает высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью. Под воздействием трехмесячного курса базисной терапии тофацитинибом (4 пациента) и его комбинации с метотрексатом (1 пациент) произошло существенное снижение активности РА по индексу DAS28, а также значимое клиническое улучшение по критериям ACR 20/50/70. У всех пациентов наблюдалось 70%-е улучшение по показателю числа болезненных суставов и 50%-е улучшение по числу припухших суставов. Положительная динамика клинических показателей сочеталась с уменьшением уровня маркеров иммунного воспаления: С-реактивного протеина и ревматоидного фактора в крови, вплоть до феномена сероконверсии у одной пациентки. Нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного пациента.

На основании полученных данных сделан вывод о том, что ингибитор JAK-киназ тофацитиниб позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии РА, что дает основание рекомендовать этот препарат таргетного действия для лечения РА при неэффективности стандартных базисных средств или противопоказаниям к их применению.

Определение места нового препарата Яквинус® в терапии ревматоидного артрита, а также оценка основных аспектов его эффективности и безопасности стало целью проведения совещания экспертов Южного федерального округа в Волгограде 13 мая 2015 г.

Совещание проходило под председательством профессора А. Р. Бабаевой, д. м. н., заведующей кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», профессора А. М. Лила, д. м. н., проректора по учебной работе ГБОУ ВПО «Северо-западный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург и 12 ведущих специалистов в области ревматологии из 10 субъектов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов РФ.

На совещании экспертов ревматологов ЮФО были рассмотрены механизмы действия яквиноуса, а также оценены эффективность и безопасность его применения с учетом собственного опыта применения в лечении пациентов с РА (доклад проф. А. Р. Бабаевой), а также данных международных клинических исследований серии ORAL (Standard, Sync, Start, Solo, Step, Scan).

На основании изученных материалов Совет экспертов принял решение:

- Назначение тофацитиниба может быть рекомендовано при верифицированном ревматоидном артрите (РА) умеренной или высокой активности в развернутой клинической стадии после неадекватного ответа на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и их комбинацию, согласно зарегистрированной в РФ Инструкции по применению от 13.05.2013 г.

- Назначение тофацитиниба может быть рекомендовано при верифицированном ревматоидном артрите (РА) умеренной или высокой активности в развернутой клинической стадии после неадекватного ответа на один или несколько препаратов ГИБП, согласно рекомендациям EULAR 2013 [9, 16]. Требуется накопление клинических данных в РФ, в том числе открытые наблюдательные исследования.

- Яквинус® (тофацитиниб) рекомендуется к включению в комплексное лечение РА как в комбинации с МТ, так и в виде монотерапии. Профиль безопасности и эффективности тофацитиниба в группах, получавших препарат в качестве монотерапии и в комбинации с синтетическими БПВП, был схожим [2].

- Препарат Яквинус® (тофацитиниб) назначается перорально в начальной дозе 5 мг 2 раза в сутки, а в случае недостаточной эффективности проводимой терапии доза может быть увеличена до 10 мг 2 раза в сутки. Вопрос о коррекции дозы должен подниматься не ранее, чем через 6 недель от начала приема препарата [2].

- Целесообразность продолжения терапии тофацитинибом должна быть оценена не ранее,

чем через 12 недель от начала лечения, несмотря на быстрое начало действия и раннее наступление терапевтического эффекта, по данным клинических исследований 3-й фазы и собственному опыту применения [2].

- Вероятность развития серьезных инфекционных заболеваний при приеме тофацитиниба не отличается от показателей, характерных для биологических препаратов (E. Salgado). Важным является, что частота серьезных инфекций не нарастала с течением времени, а в период более 36 месяцев наблюдалось даже двукратное снижение частоты серьезных инфекций (Cohen). В подавляющем большинстве случаев (95 %) инфекции были излечимыми с помощью антибактериальных и противовирусных препаратов. Дополнительный анализ всех случаев инфекции не выявил различий между пожилыми и молодыми пациентами [10].

- Риск развития туберкулеза на фоне терапии тофацитинибом сопоставим с риском при лечении ингибиторами ФНО- α . Поэтому профилактика обострения латентной туберкулезной инфекции основана на тех же рекомендациях, что и при лечении ингибиторами ФНО- α . Частота туберкулеза на тофацитинибе не нарастала с течением времени [10]. Частота оппортунистических инфекций (за исключением туберкулеза) составила 0,3 на 100 пациенто-лет. Структура оппортунистических инфекций в целом не отличалась от таковой при ГИБП [10].

- Частота Herpes Zoster (HZ) на фоне терапии тофацитинибом несколько выше по сравнению с ГИБП и плацебо [19]. Частота тяжелых форм Herpes Zoster на тофацитинибе не отличалась от группы сравнения (И-ФНО, БПВП) [17].

- Частота сердечно-сосудистых событий была низкой и идентичной таковой при применении других биологических препаратов, без накопления риска со временем. Частота сердечно-сосудистых катастроф при применении тофацитиниба в КИ 3-й фазы была сопоставима с частотой в группе плацебо [7]. Терапия тофацитинибом может приводить к дозозависимому обратимому увеличению концентрации общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП, но без нарастания индекса атерогенности, которое было максимальным к 6-й неделе и затем стабилизировалось (FDA). У пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском необходим контроль липидов сыворотки в начале и процессе терапии тофацитинибом (1 раз в 3–6 месяцев). Добавление аторвастатина в дозе 10 мг в сутки к тофацитинибу в дозе 10 мг 2 раза в сутки приводило к статистически значимому снижению повышенной концентрации холестерина ЛПНП, общего холестерина, триглицеридов

и аполипопротеина В до значений ниже, чем регистрировавшиеся на неделе 0–1 и может быть рекомендовано для коррекции дислипидемии [12, 13].

- На фоне терапии яквикусом (тофацитиниб) существует дозозависимый риск развития анемии и нейтропении, что требует проведения общего анализа крови 1 раз в 3 месяца [18].

- Терапия тофацитинибом не ассоциируется с нефротоксичностью [14].

- Риск развития злокачественных новообразований у пациентов с РА, получающих Яквикус® (тофацитиниб), сопоставим с применением традиционных БПВП и ГИБП. Частота злокачественных новообразований не отличается по дозам тофацитиниба [8]. Для дальнейшей оценки потенциального риска развития злокачественных опухолей при применении тофацитиниба для лечения РА необходимо более длительное наблюдение в реальной клинической практике.

- Риск нежелательных реакций со стороны ЖКТ у больных РА, получающих лечение Яквикусом® (тофацитиниб), низкий. Повышение активности печеночных трансаминаз было нечастым и сопоставимо с плацебо. Требуется динамическое наблюдение за больными с дивертикулитом толстой кишки [11].

- Необходимо проведение российского многоцентрового клинического исследования для изучения эффективности и безопасности яквикуса (тофацитиниба) у российских пациентов с ревматоидным артритом.

- Необходимо включение российских пациентов, принимающих яквикус (тофацитиниб) в Российский регистр по ревматоидному артриту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эксперты пришли к единому мнению, что приведенные данные клинических исследований и клинические наблюдения по оценке эффективности и переносимости первого ингибитора Янус-киназ тофацитиниба у пациентов РА позволяют сделать заключение о том, что болезнь-модифицирующая терапия с включением ТОФА позволяет существенно снизить активность РА и уменьшить выраженность иммунных сдвигов у пациентов с резистентным РА, не повышая риск лекарственных осложнений. Выраженный и быстрый терапевтический эффект как монотерапии ТОФА, так и его комбинации с метотрексатом у пациентов РА, резистентных к стандартным базисным средствам, дают основание рассматривать этот синтетический препарат как метод терапии, потенциально конкурирующий с биологическими агентами.

Окончательные выводы можно будет сделать после получения российского опыта и накопления данных об эффективности и безопасности препарата у различных категорий российских пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А. Р., Калинина Е. В., Каратеев Д. Е. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2015. – № 2. – С. 28–32.
2. Волленгаупт Д. и др. Ежегодная конф. АКР. – Сан-Диего, Калифорния, 2013.
3. Каратеев Д. Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназ тофацитиниб // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 39–44.
4. Каратеев Д. Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 84–92.
5. Насонов Е. Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 2 (52). – С. 209–221.
6. Петров В. И., Черевкова Е. В., Солоденкова К. С. и др. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – № 1 (41). – С. 3–10.
7. Charles-Schoeman, et al. Poster THU0136 EULAR 2012.
8. FDA Advisory Committee Meeting Presentation [Accessed December, 2012].
9. Gaujoux-Viala C., Nam J., Ramiro S., 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. – Vol. 73. – P. 510–515.
10. Geier J., et al. Presentation #1697 ACR 2012.
11. Lee 2012/conclusion bullet 2 & col 3/bullet 3.
12. McInnes 2013/Page 5/col 2/para 3/lines 3-11 & para4/line1-3.
13. McInnes I. B., et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P. 124–131.
14. NEJM. – 2014, Sep 18. – Vol. 371 (12).
15. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlsma J. W. J., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 631–637.
16. Smolen J. S., Landewe R., Breedveld F. C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 3 (73). – P. 492–509.
17. Strangfeld, et al. CI: Confidence Interval; TNF: Tumour Necrosis Factor; n: Number of Patients Experiencing Event; DMARD: Disease-modifying Antirheumatic Drug. JAMA. – 2009. – Vol. 301 (7). – P. 737–744.
18. Vollenhoven, et al. Poster #THU0252 EULAR 2013.
19. Winthrop, et al. Abstract #2490 ACR 2012., FDA Advisory Committee Meeting Briefing book [Accessed November, 2012].