
ЛЕКЦИЯ

УДК 615.015:615.262.1:616.72-002-085.262.1

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: АЛГОРИТМЫ И ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, П.А. Бакумов

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, кафедра факультетской терапии,
кафедра профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики*

В лекции представлены инновационные аспекты патогенетической терапии ревматоидного артрита (РА). Дан анализ действующих национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению РА. Показано, что инновационный подход к ведению пациентов с активным РА заключается не только в применении новых лекарственных препаратов, но и в определении стратегии лечения с обязательным достижением цели. В статье дан краткий обзор генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для лечения РА. Особое внимание уделено синтетическим препаратам таргетного действия – ингибиторам янус-киназ. Приведены собственные данные по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении пациентов с РА

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующая терапия.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-3-9

INNOVATIVE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: ALGORITHMS AND TARGETS OF TREATMENT

A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, P.A. Bakumov

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
department of internal diseases, department of occupational diseases and general practice*

In this article innovative issues of rheumatoid arthritis (RA) treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) have been discussed. Updated national and international (EULAR 2016) recommendations for management of RA have been analyzed. It was pointed out that current approach rests on treat-to-target strategy and on early aggressive therapy with conventional synthetic drugs and/or biological agents. The brief review of available biologics approved for RA treatment has been presented. The novel class of target synthetic disease modifying drugs (ts-DMARD) was highlighted. Authors have presented their clinical experience data demonstrating efficacy and safety of novel ts-DMARD Tofacitinib, a Janus kinase inhibitor in RA treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, disease-modifying therapy.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся эрозивным поражением суставов и частыми внесуставными (системными) проявлениями, остается одной из значимых медико-социальных проблем в силу высокой распространенности в популяции (0,5–2 %) и влияния этого заболевания на качество и продолжительность жизни пациентов. Риск неблагоприятных исходов при РА напрямую зависит от активности заболевания, прогрессирующих суставных эрозий, наличия системных поражений, ассоциированных клинических состояний. Как известно, сердечно-сосудистая патология остается ведущей причиной смерти больных РА, в связи с этим в последние годы особое внимание уделяется оценке сердечно-сосудистого риска при РА, степень которого аналогична таковому при сахарном диабете.

Кроме того, качество и продолжительность жизни зависят от эффективности и безопасности проводимой противовоспалительной и болезнь-модифицирующей терапии, которая, в свою очередь, может способствовать развитию кардиоваскулярных и инфекционных осложнений, онкологических процессов, а также лекарственных поражений желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кроветворной системы [5, 7, 9, 10].

Современные аспекты рационального ведения больных РА предусматривают раннюю диагностику РА (в срок до 6 недель на стадии очень раннего ревматоидного артрита, когда возможно «оборвать» развитие заболевания), персонализированный подход к терапии пациента с учетом коморбидного фона, раннюю агрессивную болезнь-модифицирующую терапию для достижения стойкой ремиссии либо низкой активности

заболевания [1, 6, 12, 14]. Многочисленными исследованиями было показано, что результаты лечения напрямую зависят от своевременности применения иммунодепрессантов, которые являются базисными, «якорными» средствами фармакотерапии РА. Неслучайно достижение основной цели лечения – стойкой ремиссии наиболее вероятно при раннем РА, когда продолжительность заболевания не превышает 6 месяцев, и гораздо труднее достичь этой цели при длительно текущем РА, особенно на поздней клинической стадии. В таких случаях, согласно стратегии «лечение до достижения цели» («*treat to target*»), ориентиром служит альтернативная цель – низкая активность РА [3, 7, 9, 14].

Последние десятилетия ознаменовались целым рядом новых достижений в решении проблемы рациональной фармакотерапии РА. Развитие инновационных методов лечения РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования медикаментозной терапии других хронических заболеваний, связанных с синдромом хронического неинфекционного системного воспаления, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и т.д. По современным представлениям, ведущими механизмами патогенеза РА являются иммунорегуляторные нарушения, приводящие к изменению функционального состояния иммунокомпетентных клеток, прежде всего, Т и В-лимфоцитов. Дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов и их регуляторной активности ведет к гиперактивации В-лимфоцитов и их трансформации в плазматические клетки, вырабатывающие широкий спектр аутоантител (ревматоидные факторы разных специфичностей, антитела к цитруллинированным белкам, антитела к коллагену и т.д.) [4, 8]. Антитела к собственным клеточным и тканевым структурам обладают повреждающим действием, способствующим развитию и прогрессированию иммунного воспаления. В реализации ревматоидного воспаления чрезвычайно важную роль играют медиаторы межклеточного взаимодействия – цитокины, которые могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее действие на ведущие механизмы заболевания: системную воспалительную реакцию, клеточную пролиферацию, костную резорбцию, неопластический процесс. Многочисленными исследованиями доказано, что РА характеризуется гиперэкспрессией ведущих провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкина 6 – ИЛ6, ИЛ1, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ23 и других медиаторов воспаления [4, 8, 10]. В связи с этим блокирование этих цитокинов с целью купирования иммунного воспаления стало основанием для разработки нового класса препаратов, относящихся к группе биологических агентов. С помощью генно-инженерных технологий были получены препараты моноклональных антител (МАТ) и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов, рецепторов к ним либо патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в иммунопатогенезе РА. Разработка

генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволила не только существенно улучшить результаты лечения и прогноз у пациентов с РА, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания. Однако в настоящее время стало очевидным, что кардинальное улучшение прогноза при РА наряду с использованием инновационных лекарственных средств зависит от совершенствования стратегии лечения [4, 11, 14]. Как отмечалось выше, эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможностей» в срок от 3 месяцев) болезнь-модифицирующей терапии, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии в соответствии с концепцией «лечение до достижения цели» [4]. Разработанные и утвержденные Европейской противоревматической лигой (EULAR) в 2010 г. классификационные критерии для ранней диагностики и оценки активности РА являются важным инструментом в реализации этой стратегии [7, 9]. Наряду с этим в 2016 г. были утверждены клинические рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита [11]. Как известно, ранний артрит, который часто определяют как «недифференцированный артрит», может быть ранней стадией РА. При невозможности поставить достоверный диагноз у пациентов с ранним артритом следует оценить факторы риска развития стойкого и/или эрозивного артрита: число припухших суставов (ЧПС), СОЭ, С-реактивный протеин (СРП), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), данные УЗИ, МРТ суставов. Примерно в 50 % случаев недифференцированный артрит эволюционирует в РА [7, 9, 11].

В настоящее время общепризнанной является установка на обязательное применение метотрексата всем пациентам сразу после установления диагноза РА. Более того, метотрексат показан пациентам со стойким недифференцированным артритом при наличии перечисленных выше факторов риска развития РА [3, 7]. Метотрексат является препаратом выбора при активном РА как на ранней, так и при развернутой и поздней стадиях РА. Метотрексат обладает значительной терапевтической широтой и возможностью индивидуального подбора дозировок, эффективные дозы находятся в диапазоне 15–30 мг/нед., в среднем – 20 мг/нед. Альтернативой метотрексату в реальной клинической практике являются сульфасалазин, эффективная суточная доза которого согласно пересмотренным рекомендациям составляет 3–4 г, лефлуномид в дозе 20 мг в сутки и гидроксихлорохин в суточной дозе 400 мг. Другие «базисные» препараты, такие как соли золота, циклоспорин, азатиоприн, присутствуют в национальных и международных рекомендациях, но редко применяются из-за недостаточной эффективности и безопасности, а порой в силу их отсутствия в аптечной сети РФ [3, 4, 7]. Важно подчеркнуть, что для достижения цели лечения рекомендовано применение комбинации синтетических

«базисных» средств, обычно метотрексата и сульфасалазина, либо метотрексата и лефлуномида или даже 3-компонентная «базисная» терапия, как это указано в рекомендациях Американской коллегии ревматологов. Вместе с тем, несмотря на такой подход, достижение клинической ремиссии остается весьма трудной задачей. Существуют препятствия для использования целевых доз иммунодепрессантов и их комбинаций, главным образом, из-за плохой переносимости, риска развития серьезных нежелательных явлений. У части пациентов даже применение рекомендованных максимальных доз традиционных базисных средств не обеспечивает хороший контроль активности РА. В связи с этим необходим переход ко второй фазе стратегии лечения Т2Т («treat to target»), которая включает инициацию лечения биологическими агентами либо ингибиторами янус-киназ. Таким образом, применение ГИБП рекомендовано при недостаточной эффективности (сохраняющаяся умеренная/высокая активность заболевания) стандартной терапии метотрексатом или его комбинации с другими синтетическими иммунодепрессантами в течение 6 месяцев, а также в случае плохой переносимости этой схемы [4, 7, 14]. Долгое время алгоритм лечения РА биологическими агентами предусматривал ингибиторы ФНО-альфа как препараты первого ряда среди ГИБП. Однако пересмотр рекомендаций EULAR 2016 г. позволяет инициировать пациентов любым ГИБП, исходя из профиля пациента, риска оппортунистических инфекций, особенностей фармакологических эффектов того или иного ГИБП. Кроме того, современные рекомендации допускают вместо ГИБП использовать ингибитор янус-киназ тофацитиниб, который является синтетическим иммунодепрессантом таргетного действия [1, 7, 13]. Обсуждая возможности фармакотерапии РА с применением ГИБП, необходимо остановиться на каждом из них.

Ингибиторы ФНО α . Фундаментальное значение в патогенезе РА играет ФНО α – плейотропный цитокин, обладающий провоспалительной и иммуномодулирующей активностью [15], поэтому среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, ингибиторы ФНО α занимают особое место [16]. Этот класс препаратов фактически является родоначальником нового направления фармакотерапии не только РА, но и других ревматических (спондилоартриты, псориатический артрит) и неревматических (болезнь Крона, язвенный колит) заболеваний. В 1992 г. химерные моноклональные антитела (мАТ) к ФНО α (инфликсимаб – ИНФ) были впервые применены для лечения РА у человека, а в 1994 г. было проведено первое многоцентровое рандомизированное клиническое испытание эффективности и безопасности ИНФ при РА. В дальнейшем этанерцепт – ЭТЦ (1998) и ИНФ (1999) были официально разрешены для клинического применения у пациентов с РА. Лечение ингибиторами ФНО α воздействует на многие важнейшие звенья патогенеза РА, включая подавление синтеза медиаторов «острофазового» воспали-

тельного ответа, деструкции костной и хрящевой ткани, ангиогенеза, блокирование перемещения (traffic) лейкоцитов в зону воспаления, коррекция иммунопатологических реакций вследствие модуляции функции регуляторных Т-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. В настоящее время в России зарегистрировано 5 ингибиторов ФНО α :

Инфликсимаб – ИНФ – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО α .

Адалимумаб – АДА – полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО α .

Этанерцепт – ЭТЦ – растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора с молекулярной массой 75 кДа, соединенная с Fc-фрагментом Ig 1 человека.

Голимумаб – ГЛМ – полностью человеческие моноклональные антитела к ФНО α .

Цертолизумаба пегол – ЦЗМ – пэгиллированные моноклональные антитела к ФНО α . Цертолизумаба пегол является Fab^с-фрагментом антитела, конъюгированного с полиэтиленгликолем. Конъюгация увеличивает T_{1/2} Fab^с-фрагмента до значения, сопоставимого с T_{1/2} целого антитела. Преимуществом такой лекарственной формы является возможность ее применения у беременных ввиду низкого риска проникновения пэгиллированных антител через маточно-плацентарный барьер [1, 6, 7].

В подавляющем большинстве случаев ингибиторы ФНО α назначаются в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности последнего и гораздо реже в виде монотерапии при плохой переносимости или противопоказаниях к назначению МТ [7, 8, 9]. Следует подчеркнуть, что в национальных и международных рекомендациях указано, что в режиме монотерапии могут применяться АДА (хумира), ЭТЦ (энбрел), ЦЗП (симзия) [7, 12, 14]. Вместе с тем подчеркивается, что комбинированная терапия ингибиторами ФНО α и МТ превосходит монотерапию ингибиторами ФНО α как по клинической эффективности, так и по влиянию на прогрессирование деструкции суставов. Будучи препаратом, содержащим химерные мышинные моноклональные антитела, ИНФ при повторном введении может индуцировать синтез антихимерных антител (противолекарственных антител), которые наряду со снижением эффективности терапии могут приводить к развитию тяжелых нежелательных явлений (инфузионные реакции, васкулит, аутоиммунные нарушения) [4, 6, 7]. Включение метотрексата в схему лечения снижает синтез противолекарственных антител и улучшает [86], полностью человеческие IgG-антитела, обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с ИНФ, хотя синтез античеловеческих антител также может снижать биологическую активность указанных препаратов. ЦЗП представляет собой Fab^с-фрагмент молекулы IgG-антител к ФНО α , соединенной с полиэтиленгликолем (ПЕГ), которая способствует увеличению продолжительности «жизни» препарата в крови, снижению иммуногенности и чувствительности к протеолизу [4, 5].

Нейтрализующая активность ЭТЦ в отношении ФНО в 2 раза слабее, чем МАТ к ФНО α , механизм ингибирующего действия ЭТЦ обусловлен присутствием в структуре препарата растворимого рецептора к ФНО α , который избирательно связывается с этим цитокином. Наряду с этим, в отличие от МАТ к ФНО α , ЭТЦ обладает способностью специфически нейтрализовать растворимую и мембранную формы важного провоспалительного цитокина – лимфотоксина. Безусловным преимуществом ЭТЦ является более низкая иммуногенность по сравнению с МАТ, а также более широкий спектр биологических эффектов, в т.ч. связанных с подавлением активности лимфотоксина [4, 8].

Хотя ингибиторы ФНО α существенно различаются по фармакокинетическим свойствам, иммуногенности и режиму дозирования, данные клинических исследований и их метаанализ свидетельствуют о сходной эффективности и токсичности этих препаратов [8]. Под влиянием лечения ингибиторами ФНО α клинические (индексы воспалительной активности и качества жизни) и лабораторные (нормализация острофазовых показателей) эффекты развиваются достаточно быстро (через 2–4 нед.) и достигают максимума через 12–24 нед. [8, 10]. Имеются данные о том, что среди клинических факторов, снижающих эффективность лечения всеми ингибиторами ФНО α , особое значение имеют курение, избыточная масса тела, а также, вероятно, серопозитивность по РФ и антицитруллиновым антителам. Следует подчеркнуть, что ингибиторы ФНО α (в большей степени МАТ к ФНО α , чем ЭТЦ) способны вызывать реактивацию латентной туберкулезной инфекции, нередко протекающую атипично (миллиарный туберкулез, внелегочные проявления), как это наблюдается у пациентов с иммунодефицитами [7, 12, 14]. Увеличение риска возникновения лимфом и солидных опухолей на фоне лечения ингибиторами ФНО α не подтвердилось при анализе материалов национальных регистров и наблюдательных исследований. Однако наличие коморбидной легочной патологии (хроническая обструктивная болезнь легких), вероятно, является фактором риска развития рака легких. К очень редким осложнениям терапии ингибиторами ФНО α относят демиелинизирующие заболевания нервной системы (синдром Гийена – Барре, оптический неврит, рассеянный склероз), наличие которых является абсолютным противопоказанием для терапии этими препаратами. Развитие антифосфолипидного и волчаночно-подобного синдромов наблюдается очень редко, хотя увеличение концентрации антиядерного фактора, анти-ДНК и антител к фосфолипидам (аФЛ) имеет место у 10–50 % и ассоциируется с резистентностью к терапии. Хотя ингибиторы ФНО α продемонстрировали высокую эффективность при ПсА и псориазе, возникновение новых случаев псориаза относится к числу класс-специфических нежелательных реакций ингибиторов ФНО α [4, 7, 15].

Несмотря на высокую клиническую эффективность ингибиторов ФНО α у пациентов с тяжелым РА, резистентным к стандартным БПВП, опыт длительного применения этих препаратов в реальной клинической практике свидетельствует о том, что 1/3 пациентов рефрактерны к терапии, менее чем у 1/3 удается достигнуть ремиссии, у части пациентов развиваются нежелательные реакции, приводящие к прерыванию лечения, а некоторые пациенты имеют противопоказания для их назначения [7–9, 13, 14]. Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА, связанных с воздействием на другие патогенетические механизмы этого заболевания. Среди перспективных исследований, связанных с разработкой антицитокиновой терапии, особое внимание привлечено к блокаде ИЛ-6, который обладает широким спектром биологических эффектов, имеющих важное патогенетическое значение при РА [6, 8].

Ингибиторы интерлейкина-6. Тоцилизумаб – ТЦЗ представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые направлены не против самого цитокина-мишени, в данном случае ИЛ6 (как МАТ к ФНО), а против мембранной и растворимой форм ИЛ6-рецепторов, что приводит к ингибированию обоих сигнальных путей ИЛ6-зависимой клеточной активации [8, 10]. Тот факт, что у многих больных, резистентных к ингибиторам ФНО α , лечение ТЦЗ приводит к снижению воспалительной активности болезни, свидетельствует о существовании независимых от ФНО α механизмов патогенеза РА. Как и ингибиторы ФНО α , ТЦЗ эффективно тормозит прогрессирование деструкции суставов. К достоинствам ТЦЗ можно отнести быстрое развитие клинического и лабораторного эффектов; выраженное влияние на конституциональные проявления болезни (недомогание, лихорадка, депрессия, кахексия и др.); эффективность при особых вариантах РА (болезнь Стилла взрослых) и осложнениях этого заболевания (амилоидное поражение внутренних органов); эффективность монотерапии этим препаратом, которая, вероятно, выше, чем у ингибиторов ФНО α . Однако, в отличие от ингибиторов ФНО α , ТЦЗ не эффективен при спондилоартритах, воспалительных заболеваниях кишечника. Самые частые нежелательные явления при лечении ТЦЗ (как и других ГИБП) связаны с увеличением риска инфекционных осложнений [6, 7, 8]. Наряду с этим возможен цитопенический синдром, повышение уровня холестерина в крови, очень редко – перфорация кишечника. Рекомендован мониторинг показателей крови, липидного спектра, исследование органической патологии кишки у пациентов на терапии ТЦЗ. Противопоказанием к применению является выраженная нейтропения или лимфопения (снижение количества лейкоцитов $<4 \times 10^9$ /л или лимфоцитов $<1 \times 10^9$ /л). Расчетная доза ТЦЗ для в/венного введения составляет 8 мг/кг (минимальная доза 480 мг), разведенных 100–250 мл изотонического раствора натрия хлорида, каждые 4 недели. В течение всего периода инфузии

рекомендовано тщательное наблюдение за больными. При отсутствии нежелательных реакций длительность инфузии составляет 1 час. В последние годы появилась не менее эффективная подкожная форма препарата, схема введения которого предусматривает еженедельные инъекции 162 мг ТЦЗ. Не было зарегистрировано новых клинически значимых сигналов по безопасности у пациентов, получавших ТЦЗ в форме для п/к введения.

Анти-В-клеточная терапия. Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития РА, как и других аутоиммунных ревматических процессов, особый интерес вызывают дефекты В-клеточной регуляции, которые приводят к синтезу широкого спектра аутоантител. В свою очередь, аутоантитела, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкцию тканей организма человека. Установлено также, что В-клетки участвуют в регуляции иммунного ответа как в норме, так и на фоне развития иммуновоспалительных процессов. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «мишенями» не только при РА, но и при других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Это послужило основанием для изучения эффективности препарата ритуксимаб (РТМ) – торговое наименование «Мабтера», представляющего собой химерные мАТ к CD20-молекуле В-клеток [8], который с успехом применяется в онкогематологии с 1997 г. для лечения В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Истощение (depletion) В-клеток оказывает существенное влияние на основные механизмы развития РА, которое заключается в модуляции антиген-презентирующей функции В-клеток и подавлении активности короткоживущих аутореактивных В-клеток; активации Т-регуляторных клеток; ингибции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ17А, ИЛ21, ИЛ22 и др.). Основным показанием для назначения РТМ (как правило, в комбинации с МТ) является тяжелый РА, резистентный к терапии ингибиторами ФНО α [8, 10]. При наличии противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО- α препарат может применяться в качестве «первого» ГИБП. Имеются данные о высокой эффективности РТМ в комбинации с МТ при раннем РА. РТМ не эффективен при спондилоартритах. По данным мета-анализов, РТМ более эффективен при серопозитивном (РФ+ и АЦЦП+) варианте РА, чем при серонегативном РА [4, 7, 10], и у пациентов с системными проявлениями заболевания (васкулит, синдром Шегрена и др.). Полагают, что у больных РА, резистентных к ингибиторам ФНО- α , назначение РТМ является более эффективной и рациональной стратегией терапии, чем переключение на другой ингибитор ФНО α или ГИБП с другим механизмом действия [9]. К достоинствам РТМ относится очень низкий риск реактивации туберкулезной инфекции, в то время как частота других инфекционных осложнений не отличается от таковой ингибиторов ФНО α и других ГИБП.

Ингибитор ко-стимуляции лимфоцитов. Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, один из подходов к которой связан с блокадой ко-стимуляции Т-клеток. **Абатацепт (АБЦ)** – торговое наименование «Оренсия» представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена специфического белка цитотоксических Т-лимфоцитов CTLA4 человека, связанного с модифицированным Fc (CH2- и CH3-областями) фрагментом IgG1 [7, 10, 11, 15]. Как и «нативный» CTLA4, этот белок с более высокой avidностью связывается с CD80/86, чем с CD28, тем самым блокируя активацию Т-клеток. АБЦ не уступает по эффективности ИНФ и АДА, реже вызывает нежелательные явления и может назначаться как ГИБП «первого ряда» у пациентов с активным РА (включая ранний) в комбинации с МТ.

Абатацепт эффективно подавляет клинические проявления РА и улучшает физическую активность у пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым РА при неадекватном ответе на МТ и ингибиторы ФНО- α , у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ и имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза, такие как прогрессирующий эрозивный артрит, высокий титр антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), системные проявления заболевания. Кроме того, профиль пациента с прогнозируемым ответом на терапию АБА предусматривает наличие ассоциированных состояний: ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, а также перекрестных ревматологических синдромов (синдром Шегрена, фиброзирующий альвеолит, СКВ, ССД, анитифолипидный синдром). Эффект обычно развивается за 16 недель и нарастает в течение длительного применения препарата. При отсутствии значимого улучшения за период 16 недель продолжение терапии нецелесообразно. Следует подчеркнуть, что наряду с адалимумабом и тоцилизумабом абатацепт разрешен к применению в педиатрической практике.

Таргетная терапия РА. Несмотря на достаточно мощный арсенал биологических агентов, рекомендованных для лечения РА, по данным зарубежных специалистов, достижение клинической ремиссии длительно до 6 месяцев возможно у 17–36 % больных РА, а ремиссии длительно 2 года только у 6–14 % (Felson DT, Smolen J, 2010). Кроме того, применение ГИБП достаточно часто бывает лимитировано противопоказаниями либо плохой переносимостью биологических средств. Как отмечалось выше, серьезным недостатком ГИБП является их высокая иммуногенность, что ведет к вторичной неэффективности лечения за счет образования противолечекарственных антител, а также к развитию ГИБП-индуцированных вторичных иммунологических феноменов. В связи с этим дальнейший поиск более эффективных и безопасных методов фармакотерапии РА был направлен на блокирование внутриклеточных сигнальных систем, обеспечивающих передачу сигналов посредством ключевых цитокинов.

В последние годы для лечения РА был предложен новый препарат из класса ингибиторов JAK-киназ – тофацитиниб (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 [1, 3, 6, 15]. Другой ингибитор JAK – барицитиниб, преимущественно блокирующий JAK1 и JAK2, также продемонстрировал высокую противовоспалительную активность в различных подгруппах пациентов с РА [5, 8] и недавно зарегистрирован Европейским медицинским агентством для лечения РА под торговым названием Олумиант (Olumiant). С успехом завершают клиническую апробацию два селективных ингибитора JAK1 – филготиниб (Filgotinib) и FBT-494 [5, 8], – применение которых может иметь определенные преимущества перед другими препаратами этой категории, в первую очередь за счет снижения риска нежелательных явлений, связанных с ингибцией JAK2 и JAK3.

Из инновационных таргетных препаратов для лечения РА к применению в РФ разрешен ТОФА (разрешение МЗ РФ от 2013 г.). Следует подчеркнуть, что на тот период препарат был зарегистрирован только в США и Японии, страны Европы не имели опыта применения таргетных средств. Волгоградский государственный медицинский университет оказался первым российским центром, в котором было выполнено пилотное исследование по изучению эффективности и безопасности ТОФА сначала на 5 пациентах, а затем продолжено в рамках многоцентрового исследования на 15 пациентах. Было установлено, что Тофацитиниб (ТОФА) в точной дозе 10 мг обладает высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью. Под воздействием монотерапии ТОФА (7 пациентов) и его комбинации со стандартными базисными средствами метотрексатом либо лефлуномидом (8 пациентов) произошло достоверное снижение средних значений всех использованных суммарных индексов активности РА (DAS28, CDAI, SDAI, RAPID), а также значимое клиническое улучшение по критериям ACR 20/50/70. Положительная динамика основных клинических показателей выраженности суставного синдрома сочеталась с уменьшением уровня маркеров иммунного воспаления: С-реактивного протеина и ревматоидного фактора в крови, вплоть до феномена сероконверсии у двух пациентов. Значимых побочных эффектов, потребовавших отмену препарата либо назначения дополнительной терапии для коррекции нежелательных явлений, в наблюдаемой нами группе не отмечено. По результатам этих исследований нами был сделан вывод о возможности использования ТОФА при неэффективности либо непереносимости стандартной терапии до приме-

нения ГИБП. Такое заключение на тот период выходило за рамки действующих международных и отечественных рекомендаций, которые рассматривали ТОФА как препарат 3-й линии, который может быть применен только после неэффективности ГИБП [1, 2].

Касаюсь современных рекомендаций EULAR по лечению РА (пересмотр 2016 г.) необходимо отметить следующее. В обновленных рекомендациях указано, что по сравнению с данными на 2013 г. доказательная база ТОФА выросла благодаря целому ряду долгосрочных многоцентровых исследований [9, 14, 15]. В связи с этим ТОФА и другие таргетные синтетические болезнь-модифицирующие препараты рекомендованы для лечения больных РА, у которых терапевтическая цель не достигнута с помощью стандартных базисных средств, т.е. уже во второй линии терапии. Эти же положения присутствуют в обновленных рекомендациях Ассоциации ревматологов России (Рекомендации АРР, 2017 г.). Вместе с тем указано, что преимущество должно быть отдано комбинации стандартных базисных препаратов с ГИБП либо ТОФА, при невозможности комбинированной терапии возможна монотерапия ГИБП либо ингибиторами янус-киназ [7, 14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достигнутые успехи в области разработки инновационных подходов к лечению аутоиммунных ревматических процессов, в том числе РА, позволяют существенно улучшить результаты лечения тяжелых неуклонно прогрессирующих заболеваний, добиться лекарственной ремиссии, предотвратить развитие осложнений и неблагоприятных исходов. Важным аспектом реализации современной концепции ведения больных РА является своевременное и рациональное применение болезнь-модифицирующей терапии в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Е.Д. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2015. – № (2). – С. 28–32.
2. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. Новые возможности повышения эффективности и безопасности лечения ревматоидного артрита // Медицинский алфавит. – 2016. – № 22 (3). – С. 2–7.
3. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб // Современная ревматология. – 2014. – № (1). – С. 39–44.
4. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
5. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26 (1). – С. 4–10.
6. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52. – С. 209–221.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (4). – С. 409–419.

9. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: Российские и международные рекомендации // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (5). – С. 557–571.

10. Петров В.И., Черевкова Е.В., Солоденкова К.С., Бабаева А.Р. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 41 (1). – С. 3–10.

11. Combre B. et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – № 10. – P. 1–12. Doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602.

12. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis. Rheum. – 2016. – № 68. – P. 1–26. Doi: 10.1002/art.39489.

13. Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P. et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – № 73. – P. 3–5.

14. Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.

15. Yamanaka H. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study // Arthritis Research and Therapy. – 2016. – № 18. – P. 34.

REFERENCES

1. Babaeva A.R., Kalinina E.V., Karateev E.D. Opyt primeneniya tofacitiniba v lechenii rezistentnogo revmatoidnogo artrita [Experience in the use of tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology], 2015, no. (2), pp. 28–32. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko M.S. Novye vozmozhnosti povysheniya ehffektivnosti i bezopasnosti lecheniya revmatoidnogo artrita [New possibilities for increasing the effectiveness and safety of treatment of rheumatoid arthritis]. *Medicinskij alfavit* [Medical alphabet], 2016, no. 22 (3), pp. 2–7. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Karateev D.E. Novoe napravlenie v patogeneticheskoy terapii revmatoidnogo artrita: pervyj ingibitor YAnus-kinaz tofacitinib [A new direction in the pathogenetic therapy of rheumatoid arthritis: the first inhibitor of Janus kinases tofacitinib]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology], 2014, no. (1), pp. 39–44. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Nasonov E.L. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological

agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS, 2013.

5. Nasonov E.L. Lechenie revmatoidnogo artrita [Treatment of rheumatoid arthritis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2017, no. 26 (1), pp. 4–10. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Nasonov E.L. Novye podhody k farmakoterapii revmatoidnogo artrita: tofacitinib [New approaches to the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology], 2014, no. 52, pp. 209–221. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Nasonov E.L. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEHOTAR-Media, 2017. 464 p.

8. Nasonov E.L. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita: novaya strategiya, novye misheni [Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: a new strategy, new targets]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology], 2017, no. 55 (4), pp. 409–419. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Nasonov E.L. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita: Rossijskie i mezhdunarodnye rekomendacii [Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology], 2016, no. 54 (5), pp. 557–571. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Petrov V.I., Cherevkova E.V., Solodenkova K.S., Babaeva A.R. Innovacionnye aspekty farmakoterapii revmatoidnogo artrita [Innovative aspects of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University], 2012, no. 41 (1), pp. 3–10. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Combre B. et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2016, no.10, pp. 1–12. Doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602.

12. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum., 2016, no. 68, pp. 1–26. Doi: 10.1002/art.39489.

13. Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P. et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis., 2014, no. 73, pp. 3–5.

14. Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann. Rheum. Dis., 2017, Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.

15. Yamanaka H. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. Arthritis Research and Therapy, 2016, no. 18, pp. 34.

Контактная информация

Бабаева Аида Руфатовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: arbabaeva@list.ru