

Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб

Каратеев А.Е.

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

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

Контакты: Каратеев
Андрей Евгеньевич;
aekarat@yandex.ru

Contact: Andrey
Karateev; aekarat@yandex.ru

Поступила: 02.06.2020



Каратеев Андрей Евгеньевич –
доктор медицинских наук, зав. лабораторией
патофизиологии боли и клинического
полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой»

Современная патогенетическая терапия ревматоидного артрита (РА) позволяет не только снижать активность иммунного воспаления и замедлять прогрессирование болезни, но и обеспечивать максимально быстрое устранение основных симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство пациентов – боли, нарушения функции, утомляемости. Таким действием обладает ингибитор янус-киназы 1 и 2 – барицитиниб (БАРИ), который быстро снижает активность воспаления, обеспечивает достижение ремиссии при РА, обладает высоким анальгетическим потенциалом. В обзоре обсуждается роль аутоиммунного воспаления и внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) в патогенезе хронической боли при РА, роль БАРИ как средства для эффективного контроля интенсивности боли и усталости.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, хроническая боль, утомляемость, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, Янус киназа, барицитиниб.

Для ссылки: Каратеев А.Е. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на барицитиниб. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 420–427.

PROBLEMS OF PAIN AND QUALITY OF LIFE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: FOCUS ON BARICITINIB

Karateev A.E.

Modern therapy for rheumatoid arthritis (RA) allows not only to reduce the activity of immune-mediated inflammation and slow down the progression of the disease, but also to quickly eliminate the main symptoms that cause the most concern to patients, such as pain, functional disorders, fatigue. This action has an inhibitor of Janus kinases 1/2 – baricitinib, which quickly reduces the activity of inflammation, provides remission in RA, and has a high analgesic effect. The review discusses the role of autoimmune inflammation and the intracellular signaling pathway JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) in the pathogenesis of chronic pain in RA, the role of baricitinib for effective control of pain intensity and fatigue.

Keywords: Rheumatoid arthritis, chronic pain, fatigue, targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs, JAK kinase, baricitinib

For reference: Karateev A.E. Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: focus on baricitinib. Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 420–427 (In Russ). doi: 10.47360/1995-4484-2020-420-427

Революционное развитие современной концепции «таргетной терапии» — точного фармакологического воздействия на молекулярные механизмы аутоиммунного воспаления, дало в руки ревматологов мощные и весьма совершенные инструменты лечения тяжелых прогрессирующих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) [1, 2]. Речь, прежде всего, идет о генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП) и «малых молекулах», специфически блокирующих ключевые провоспалительные цитокины или связанные с ними внутриклеточные сигнальные пути [1, 3]. Разработка этих лекарственных препаратов позволяет ревматологам ставить перед собой новые, весьма амбициозные терапевтические задачи. Так, если вчера основным направлением терапии РА было замедление развития необратимых функциональных нарушений, то сегодня, если лечение начато на ранних стадиях болезни, возможно говорить о достижении стойкой ремиссии, полной медицинской и социальной реабилитации и даже выздоровления пациентов [1,4,5]. Именно поэтому ведущие эксперты-ревматологи при оценке результатов терапии РА, как в ходе клинических исследований, так и в реальной клинической практике, уделяют все большее внимание показателям, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome — PRO). Конечно, анализ PRO не заменяет расчет общепризнанных индексов активности болезни (DAS28, CDAI и SDAI), играющих принципиальную роль для определения тяжести течения и риска прогрессирования РА. Тем не менее, именно PRO — боль, усталость, общее самочувствие, настроение и др., определяют снижение качества жизни, и, как следствие, потерю трудоспособности и социальной активности. Поэтому эффективный контроль этих нарушений (а по возможности — полное их устранение), рассматриваются самим пациентом как наиболее важный результат проводимого лечения [5–7]. Используя новые препараты, врач должен стремиться получить максимально быстрое субъективное (симптоматическое) улучшение в каждом конкретном клиническом случае. Здесь представляется уместным привести цитаты из недавно опубликованных работ президентов EULAR. G. Burmester и соавт. [5]: «Критически важно, что в настоящее время пациент находится в центре терапевтической стратегии, а также будущей исследовательской работы» («Critically, the patient is now at the centre of management strategies as well as the future research agenda»). J. Smolen и соавт. [8]: «Важно, что пациенты в первую очередь концентрируются на боли и скованности, когда оценивают активность РА, а врачи фокусируются на воспаленных суставах и С-реактивном белке (СРБ) или скорости оседания эритроцитов (СОЭ)» («Importantly, patients primarily concentrate on pain and tenderness when rating RA disease activity, and physicians focus on swollen joints and C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR)»). Необходимо отметить, что субъективные проявления РА, прежде всего, хроническая боль, являются отражением воспалительного процесса, лежащего в основе патогенеза этого заболевания, поэтому динамика болевых ощущений может рассматриваться как основной показатель эффективности применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [9, 10].

Хроническая боль и аутоиммунное воспаление

Развитие боли при РА — сложный многофакторный процесс, пусковым моментом которого является

аутоиммунное повреждение тканей пораженных суставов [9,10]. Антитела к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидные факторы (РФ), играющие ключевую роль в патогенезе РА, активируют через Fcγ рецепторы моноциты и макрофаги, которые, в свою очередь, продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов: цитокины: интерлейкин (ИЛ) 1 и 6, интерферон (ИФН) γ, фактор некроза опухоли (ФНО) α, хемокины CCL2, CCL3, CCL5, CCL11, CXCL8, CXCL10, CXCL16 и др. Они вызывают хемотаксис и активацию ряда других клеток «воспалительного ответа» — в частности, нейтрофилов, Т-хелперов (прежде всего, Th17), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), естественных киллеров, а также стимулируют пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов. Участники «аутоиммунной атаки» продуцируют молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), агрессивные протеолитические ферменты (перфорины, гранзимы, катепсины, металлопротеазы и др.) и свободные радикалы, активируют комплемент, что приводит к повреждению мембран и апоптозу окружающих клеток, а также дезинтеграции макромолекул межклеточного матрикса. Продукты распада биологических структур и внутреннее содержимое клеток — «обломки» ДНК и РНК, гистоны, белки теплового шока (в частности, шапероны), ионы K⁺ и Ca²⁺, мочевая кислота, свободные липиды и др., формируют т.н. «ассоциированные с повреждением молекулярные варианты» (DAMP, damage-associated molecular patterns), которые, с одной стороны, являются мощными дополнительными стимулами для развития аутоиммунного процесса (за счет взаимодействия с Toll-подобными рецепторами макрофагов), с другой — стимулируют периферические ноцицепторы, вызывая ощущение боли [11–16]. Цитокины, среди которых следует отметить ИЛ6 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), через систему ВСП вызывают экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов: простагландина (ПГ) E₂, лейкотриена B₄, субстанции P, фактора роста нервов (ФРН), брадикинина и др. [17, 18]. Последние или являются прямыми активаторами болевых рецепторов, или способствуют их возбуждению (сенситизации), а также переводят в активное состояние «спящие» ноцицепторы. Таким образом, в области, охваченной аутоиммунным воспалением, тонкие нервные окончания афферентных нейронов болевой системы оказываются в «воспалительном супе», наполненном обломками макромолекул и продуктами белкового катаболизма, цитокинами и медиаторами воспаления. Возникающая при этом периферическая сенситизация ноцицепторов проявляется значительным снижением болевого порога и характеризуется стойкими интенсивными болевыми ощущениями, закономерно сопровождающимися элементами гипералгезии [19, 20]. Однако это лишь первый этап развития хронической боли при РА. Стойкая афферентная стимуляция приводит к длительной деполяризации и трансминерализации мембраны нервных окончаний болевых нейронов, а также накоплению в синаптическом пространстве — на уровне «первого переключения» болевых нейронов (в задних рогах спинного мозга) нейротрансмиттеров (норадреналин, серотонин, допамин) и продуктов их метаболизма. Это приводит к реакции со стороны нейронального окружения — глиальных клеток, леммоцитов, астроцитов и резидентных макрофагов, вызывающей гиперпродукцию ряда нейромедиаторов (глутамата, АДФ,

ФРН, кальцитонин-ген родственного пептида и др.), а также провоспалительных цитокинов и медиаторов, включая экспрессию гена циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и матриксной ПГЕ₂ синтазы (мПГЕ₂С). Развивающееся на уровне спинного мозга (а затем вышележащих отделов ноцицептивной системы) «асептическое нейрональное воспаление» приводит к повышению возбудимости афферентных волокон, стойким (но обратимым) «нейропластическим» изменениям мембран нейронов, делающих последние существенно более восприимчивыми к болевым импульсам. Более того, пролиферация и активация глиальных клеток приводит к появлению в нейрональном окружении слабых спонтанных электрических токов (вызванных трансмембранным переносом ионов K⁺), вполне способных «спровоцировать» потенциал действия в постсинаптическом нервном окончании, вызывая болевое ощущение, которое не имеет периферического источника [9, 21–23]. Представленный биологический процесс носит название «центральной сенситизации» (ЦС) и занимает принципиальное место в патогенезе хронической боли при РА. Более того, проявления ЦС — значительное снижение болевого порога, гипералгезия, аллодиния и спонтанные боли, напоминающие невропатические (но не связанные с органическим поражением соматосенсорной системы), весьма похожи на характерную клинику фибромиалгии [24, 25]. Так, M. Dougados и S. Perrot [26] в обзоре, посвященном данной проблеме, оценивают частоту «вторичной фибромиалгии» при РА и псориатическом артрите в 30% (в популяции — около 2%). ЦС охватывает вышележащие отделы центральной нервной системы (ЦНС) — такие, как таламус, первичная и вторичная соматосенсорная кора, префронтальная кора, передняя кора, миндалевидное тело и прилежащее ядро, где происходит распознавание, эмоциональная оценка и формирование поведенческой реакции на боль. Стойкое возбуждение этих центров, в силу анатомической близости, межнейронных контактов, гиперпродукции нейротрансмиттеров и нейромедиаторов, вовлекает структуры коры головного мозга и лимбической системы, ответственные за формирование эмоций, контролирующих сон и повседневную активность (медialная префронтальная кора, миндалевидное тело, околосредовое серое вещество, передняя поясная кора и др.). Таким образом, хроническая боль и связанная с ней ЦС вызывают «сенситизацию» ЦНС, из-за которой появляются такие симптомы хронического заболевания, как депрессия, тревожность, нарушения сна и утомляемость [21, 27, 28]. Тесная взаимосвязь между аутоиммунным воспалением, болью и психоэмоциональными нарушениями подтверждается корреляцией между «центральными» проявлениями РА и системным уровнем ряда цитокинов, в частности, ИЛ6 [29, 30]. Биологической основой ЦС является активация ряда трансмембранных ионных каналов, связанных с потенциал- и лигандзависимыми рецепторами, которые, в свою очередь, «включаются» транзитными токами (VGSCs, VGCCs, VGKCs, TRPV₁₋₄, TRPA и др.), изменением pH (ASIC), цитокинами (см. ниже) или провоспалительными медиаторами (EP₁₋₄, LTB_{1,2}, NK₁₋₃, P2X₃, NMDA, TrkA, TrkB, GABA_B и др.). Активированные рецепторы «открывают» соответствующие ионные каналы, что приводит к перемещению ионов Na⁺, K⁺ и Ca²⁺, изменению трансмембранного потенциала и снижению потенциала действия — следовательно, к значительному уменьшению порога возбудимости ноцицепторов. В итоге,

относительно небольшое болевое или даже неболевое раздражение на «периферии» (например, в области пораженного сустава) приводит к интенсивному болевому ощущению и избыточной эмоциональной реакции [9, 22, 31, 32]. Макрофаги, как основные продуценты цитокинов и медиаторов воспаления, играют ключевую роль в развитии «нейронального воспаления» и ЦС [9, 33, 34]. Основные провоспалительные цитокины, такие как ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6 и ИФНγ, способны воздействовать на нейроны, вызывая активацию ионных каналов и изменяя трансмембранный потенциал последних. Это воздействие может быть, как прямым — поскольку воспалительная реакция приводит к снижению эффективности гематоэнцефалического барьера и делает возможным непосредственный контакт моноцитов, макрофагов и синтезируемых ими цитокинов с нейрональными клетками, так и опосредованным, через систему ВСП окружения нейронов (глиальных клеток, астроцитов, леммоцитов) [9, 31, 35, 36] (рис. 1).

Таким образом, аутоиммунное воспаление при РА индуцирует активацию и сенситизацию периферических ноцицепторов, вызывая первичное ощущение боли при развитии синовита, а также провоцирует появление феномена ЦС, вовлекая в процесс формирования хронической боли вышележащие отделы ноцицептивной системы, начиная от задних рогов спинного мозга и заканчивая структурами ЦНС.

Система JAK/STAT

Биологический сигнал, который через систему цитокинов передается клеткам — участникам воспалительной реакции и «включает» синтез провоспалительных медиаторов, реализуется через мембранные рецепторы — например, рецептор для ИЛ6 (ИЛ-6 R, CD126) и для ГМ-КСФ (КСФ1 R, CD115). Взаимодействие лиганда и соответствующего ему рецептора приводит к пространственной конформации последнего и активации связанного с ним фермента тиразинкиназы — парной (состоящей из двух субъединиц) протеазы, известной как янус-киназа (JAK). К семейству JAK относятся четыре представителя — JAK1, JAK2, JAK3 и TYK (non-receptor tyrosine-protein kinase) 2, каждый из которых специфичен в отношении передачи сигнала от определенного цитокина или фактора роста. Так, JAK1 «работает» для рецепторов семейства ИЛ-2, ИЛ-4, гликопротеина (g) 130 (в частности, ИЛ6) и ИФНγ; JAK2 — для семейства ГМ-КСФ, g130 и однопечочных рецепторов; JAK3 — для ИЛ-2 R, ИЛ-4 R, ИЛ-7 R, ИЛ-9 R, ИЛ-15 R и ИЛ-21 R; TYK2 — для ИФН-α, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-12. Активированный фермент JAK фосфорилирует белки STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) 1–6, которые переносят провоспалительный сигнал к ядру клетки. В ядре, взаимодействуя с белками-регуляторами, STAT вызывает транскрипцию матричной РНК соответствующего белка или комплекса белков (например, ЦОГ-2) [36–38]. В настоящее время система JAK/STAT относится к важнейшим ВСП (наряду с MAPK/ERK, IP3/DAG, PI3K/AKT/mTOR и др.), играющим принципиальную роль в развитии воспалительной реакции и клеточной пролиферации. Система JAK/STAT, «включая» синтез многих медиаторов боли и воспаления, является, по сути, центральным регулятором появления болевых ощущений при аутоиммунных процессах [36–38] (рис. 2). Ряд экспериментальных работ, в частности, демонстрирует прямую зависимость между активацией рецепторов ИЛ6 и ГМ-КСФ,

внутриклеточными сигнальными путями JAK/STAT и экспрессией генов ЦОГ-2, мПГЕ₂ С, рецепторов EP₁₋₄ [35, 39–41]. При этом показано, что использование ингибиторов JAK подавляет как активацию периферических ноцицепторов, так и нейропластические изменения на уровне задних рогов спинного мозга, блокируя развитие ЦС.

Ингибиторы JAK как средство для подавления аутоиммунного воспаления и контроля боли при РА

Приоритетным направлением патогенетической терапии РА является торможение неконтролируемого иммунновоспалительного процесса, вызывающего повреждение клеток синовиальной оболочки и развитие агрессивной грануляционной ткани (паннуса). И здесь одной из наиболее перспективных «мишеней» для фармакологического воздействия следует считать систему JAK/STAT, через которую происходит активация клеток «воспалительного ответа». Блокада JAK разрывает порочный круг «подключения» новых клеток – участников воспалительной реакции, и предотвращает синтез последними цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления и боли [36–38, 42]. Этот механизм был положен в основу создания нового класса «таргетных» синтетических БПВП (тсБПВП), предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний (в т. ч. РА), к которым относятся ингибиторы JAK. По способности подавлять воспалительную активность, устранять основные симптомы и замедлять прогрессирование структурных изменений при РА, ингибиторы JAK не уступают ГИБП [36–38, 41]. Подтверждением высокого терапевтического потенциала тсБПВП стали новые рекомендации EULAR 2019 г. по лечению РА, согласно которым применение этого класса препаратов рассматривается на одном уровне (и как приемлемая альтернатива) с ГИБП: «Если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии классическими синтетическими БПВП и имеются плохие прогностические факторы, следует добавить биологические БПВП или (выд. авт.) тсБПВП» («If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy and poor prognostic factors are present, a bDMARD or a tsDMARD should be added») [43].

Ярким представителем семейства тсБПВП является барицитиниб (БАРИ, Олумиант, Eli Lilly), представляющий собой обратимый селективный ингибитор JAK1 и JAK2 с высокой биодоступностью (C_{max} достигается через 1.5 ч), коротким временем полувыведения (12.5 ч) и преимущественно почечным клиренсом (~65%). В терапевтической дозировке (4 мг/сутки однократно) БАРИ эффективно подавляет JAK1/JAK2 – зависимую

стимуляцию моноцитов, Т-лимфоцитов и естественных киллеров, вызванную ИЛ-6, ИФН-γ и ГМ-КСФ [2, 42, 44].

Этот препарат прошел серьезную проверку для лечения РА в ходе серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) фазы III: RA-BEGIN, сравнение БАРИ и плацебо (ПЛ) у пациентов, не получавших ранее БПВП; RA-BEAM, сравнение БАРИ, адалимумаба (АДА) и ПЛ у больных на фоне приема метотрексата (МТ); RA-BUILD, сравнение БАРИ с ПЛ у больных с неэффективностью БПВП; RA-BEACON, сравнение БАРИ с ПЛ у больных с неэффективностью ГИБП и RA-BEYOND, – пролонгация РКИ фаз III [42,44,45]. Согласно полученным данным, на фоне приема БАРИ во всех группах пациентов отмечалось значительное снижение активности РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), индексам SDAI, CDAI и DAS28, уменьшение числа болезненных и припухших суставов, уровня С-реактивного белка. Кроме этого, было отмечено замедление структурных изменений (счет эрозий по Шарпу – Ван дер Хейд). БАРИ значительно превосходил ПЛ и, как минимум, не уступал ингибитору ФНО-α АДА [42, 44, 45].

Однако в свете рассматриваемой в настоящем обзоре проблемы – возможности максимально быстрого

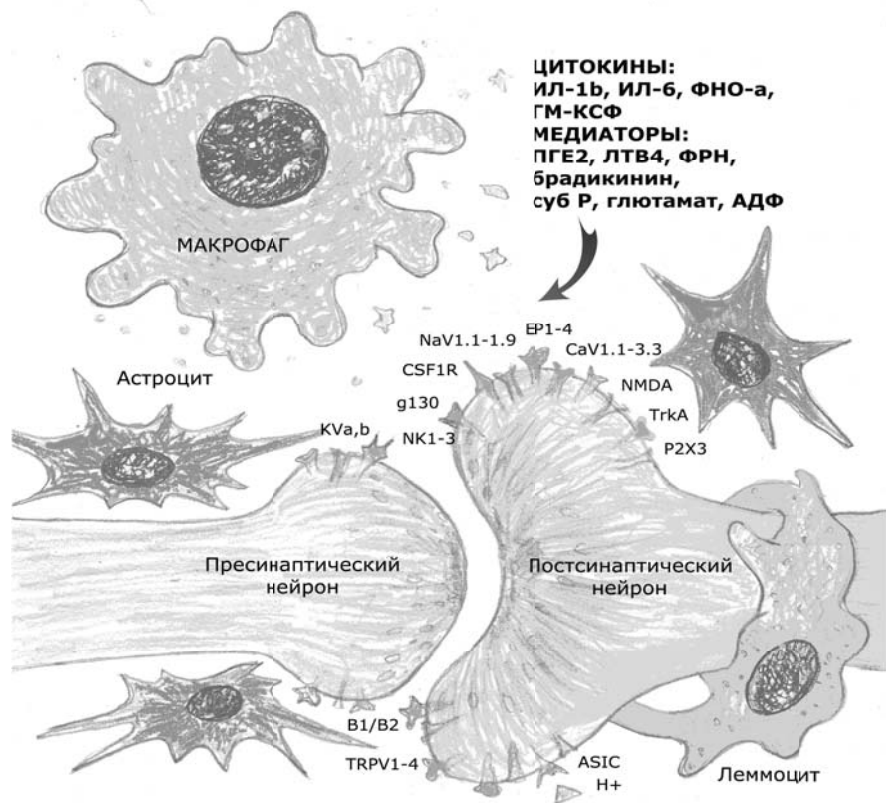


Рисунок 1. Влияние аутоиммунного воспаления на развитие центральной сенситизации
Пояснение:

Цитокины и провоспалительные медиаторы, синтезируемые клетками воспалительного ответа, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на синаптической мембране, приводят к открытию лиганд-зависимых ионных каналов и снижению трансмембранного потенциала нейронов. ИЛ-интерлейкины, ФНО-фактор некроза опухоли, ГМ-КСМ – гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор, ПГ – простагландин, ЛТ – лейкотриен, ФРН – фактор роста нервов, суб P – субстанция P, АДФ – аденозиндифосфат; рецепторы: CSF1R – для ГМ-КСМ, g130 (IL6-R) – для ИЛ-6, B1/B2 – для брадикинина, EP1-4 – для ПГ, NK-1 – для суб P, NMDA – для глутамата, TrkA – для ФРН, P2X3 – для аденозина, ASIC – для H⁺; ионные каналы для K⁺, Na⁺, Ca²⁺ – Kva,b, Nav1.1-1.9, CaV1.1-3.3.

и полного устранения основных симптомов РА на фоне современной патогенетической терапии, максимальный интерес представляет оценка влияния БАРИ на показатели, относящиеся к категории PRO, и прежде всего на интенсивность боли. В этом плане очень интересны данные РКИ RA-BEAM, в ходе которого 1307 больных РА с исходно умеренной или высокой активностью на фоне приема МТ, в течение 24 нед получали БАРИ (4 мг/сутки), АДА (40 мг 1 раз в 2 нед) или ПЛ. В конце наблюдения число больных, достигших 20% улучшения по критериям ACR (ACR20), составило в группе БАРИ 70%, АДА – 61%, ПЛ – 40%, различие было достоверным в сравнении с обеими контрольными группами (соответственно $p < 0.014$, $p < 0.001$). В последующем группа больных, получавших ПЛ, была разделена между группами БАРИ и АДА. Через 52 нед. от начала лечения значительное снижение активности РА в группе БАРИ отмечалось достоверно чаще, чем при использовании АДА. Так, число больных с 50% улучшением по ACR (ACR50) составило 56% и 47% ($p < 0.05$), с низкой активностью по DAS28-СРБ (< 3.2) – 56% и 40% ($p < 0.05$) соответственно [46]. Для документации показателей PRO применялся специальный электронный дневник, в котором пациенты оценивали свое самочувствие ежедневно, начиная с первого дня лечения и до 12 нед

наблюдения. Анализ полученных данных показал, что применение БАРИ (в отличие от ПЛ), обеспечило быстрый и выраженный анальгетический эффект, который отмечался уже в первый день после начала лечения, и четко нарастал со временем. Так, через 7 дней уменьшение максимально выраженной боли в группе БАРИ оказалось достоверно большим в сравнении с группой ПЛ ($p < 0.05$), а через 24 нед. в сравнении как с ПЛ ($p < 0.001$), так и с АДА ($p = 0.01$) (рис. 3) [47]. Через 12 нед. снижение выраженности боли (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ) составило в среднем в группе БАРИ 33.2 мм, в группе АДА 26.6 мм, в группе ПЛ 16.7 мм ($p < 0.01$; $p < 0.001$, соответственно). Через 52 нед. динамика боли в группах БАРИ и АДА составила соответственно –36.1 мм и –30.3 мм ($p < 0.001$). Число больных со снижением боли $\geq 50\%$ через 7 дней терапии в группе БАРИ не отличалось от числа больных с аналогичным улучшением в группе АДА, но было в 2 раза выше, чем в группе ПЛ: соответственно 26%, 28% и 13%. Через 24 нед. БАРИ демонстрировал по этому показателю явное преимущество в сравнении как с активным контролем, так и с ПЛ: соответственно 61%, 52% и 32% ($p < 0.05$; $p < 0.001$). Число пациентов с полным или практически полным отсутствием боли (≤ 10 мм по ВАШ) через 24 нед составило 30%, 26% и 12% соответственно ($p < 0.001$ в сравнении с ПЛ) [48].

Улучшение качества жизни (по EQ-5D), статистически более значимое, чем в группе ПЛ, было достигнуто в группе БАРИ уже через 2 нед терапии; статистически более значимое, чем в группе АДА – через 4 нед терапии. Число пациентов с минимальным клинически значимым улучшением для EQ-5D (≥ 0.22) составило в группах БАРИ, АДА и ПЛ через 12 нед 75%, 71% и 58% ($p < 0.001$ в сравнении с ПЛ); через 52 нед в группах БАРИ и АДА – 68% и 58% ($p < 0.01$). Интересной частью исследования RA-BEAM стала детальная оценка динамики такого важного проявления РА, как утомляемость. Для этого был использован опросник FACIT-F (Функциональная оценка терапии хронических заболеваний – Усталость; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), с оценкой в баллах от 0 до 52, где максимальное значение соответствует отсутствию усталости. Согласно полученным данным, достоверное снижение усталости в группах БАРИ и АДА, в отличие от ПЛ, отмечалось начиная с 4-й нед лечения. При этом число больных с отсутствием утомляемости ($\text{FACIT-F} > 40.1$) в группах БАРИ и АДА составило к 12 нед 41.3% и 40.9%, к 52 нед – 45.8% и 43.0%.

Другим исследованием, которое демонстрирует хороший анальгетический потенциал БАРИ, стало 24-недельное РКИ RA-BEACON. В ходе этой работы БАРИ или ПЛ

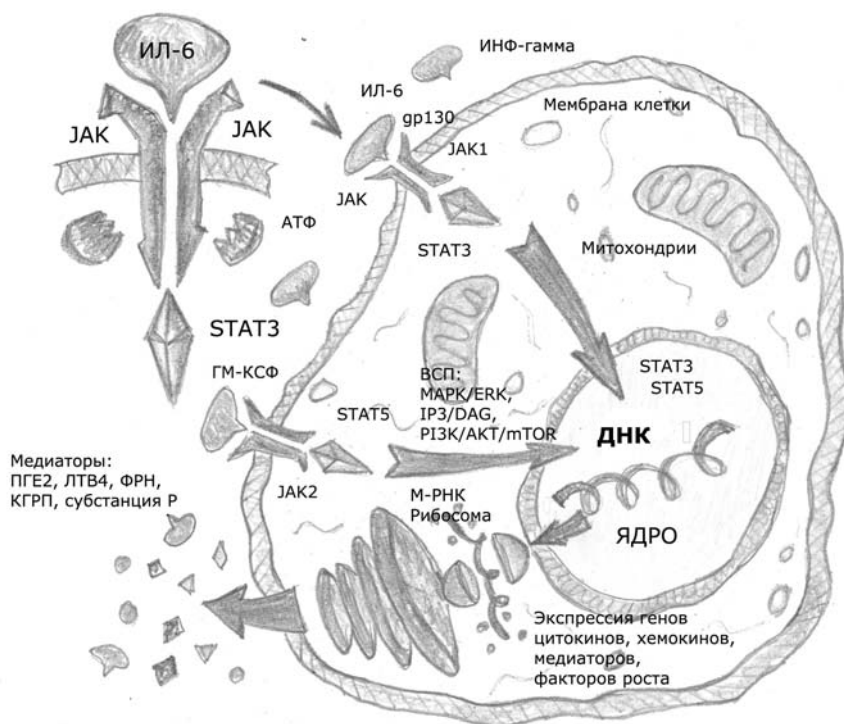


Рисунок 2. Роль внутриклеточного сигнального пути JAK-STAT в активации продукции медиаторов воспаления и боли

Пояснение:

Провоспалительные цитокины взаимодействуют с соответствующими рецепторами на мембране клеток лимфогистиоцитарного ряда, активируя протеазу JAK. Активная JAK фосфорилирует белок класса STAT, который, в свою очередь, перемещается в ядро клетки и вызывает экспрессию генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления и боли.

JAK – янус-киназа, STAT – белок «передатчик сигнала и активатор транскрипции» (Signal Transducer and Activator of Transcription), ВСП – внутриклеточные сигнальные пути, ПГ – простагландин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ИЛ – интерлейкин, ИНФ – интерферон, ПГ – простагландин, ЛТ – лейкотриен, ФРН – фактор роста нервов, КГРП – кальцитонин ген родственный пептид.

были назначены 527 пациентам с рефрактерным к лечению РА, т.е. больным, у которых умеренная или высокая активность заболевания сохранялась на фоне применения ГИБП. Интересно, что среди включенных в исследование пациентов 30% ранее безуспешно использовали два, а 27% — три и более различных ГИБП с различными механизмами действия [49]. На фоне приема БАРИ по 4 мг/сутки через 12 нед значимый «ответ» на лечение (ACR20) был получен у 55% больных, при использовании ПЛ — у 27% ($p < 0.001$). Важно отметить быстрое наступление клинического эффекта БАРИ — так, «ответ» ACR20 через 7 дней после начала терапии БАРИ 4 мг/сутки был зафиксирован у 27%, по 2 мг/сутки — у 18%, ПЛ — 7% больных ($p < 0.001$) [49]. Снижение интенсивности боли при использовании БАРИ (4 мг и 2 мг/сутки) было значительно более выраженным, чем при назначении ПЛ: через 12 нед оно в среднем составило соответственно 22.3, 17.1 и 8.8 мм, через 24 нед — 24.0, 18.8 и 8.8 мм по ВАШ (в обоих случаях $p < 0.001$). Аналогично, при использовании БАРИ отмечалось значительно большее снижение усталости: динамика FACIT-F через 12 нед составила 8.1, 8.3 и 5.2 баллов ($p < 0.01$), через 24 нед — 9.2, 8.1 и 5.7 баллов ($p < 0.01$), а функциональных нарушений (HAQ-DI) через 12 нед составила -0.41, -0.37 и -0.17 баллов ($p < 0.001$), через 24 нед — -0.43, -0.38 и -0.15 баллов ($p < 0.001$) соответственно [49].

Вероятно, наиболее ценным свидетельством высокого обезболивающего потенциала БАРИ можно считать материалы В. Fautrel и соавт. [50], которые провели мета-анализ и не прямое сравнение результатов применения БАРИ, ингибитор JAK 1/3 тофацитиниба (ТОФА), моноклональные антитела к ИЛ6 рецептору тоцилизумаба (ТЦЗ) и АДА у пациентов, не получавших ранее БПВП и ГИБП. По сути, речь шла об оценке результатов монотерапии данными препаратами. В анализ были включены РКИ, в которых имелись группы больных, получавших только тсБПВП или ГИБП в стандартных дозах: RA-BEGIN (монотерапия БАРИ), AMBITION и FUNCTION (монотерапия ТЦЗ), PREMIER (монотерапия АДА), ORAL-START (монотерапия ТОФА) [50]. Для сравнения результатов РКИ авторы использовали 3 математических подхода: сопоставление по терапевтическим направлениям (matching by treatment arm), сопоставлением по результатам

исследования (matching by study) и метод Bucher. Оценка различия динамики боли (по ВАШ) и функциональных нарушений по HAQ-DI показала достоверное преимущество БАРИ в сравнении с АДА и ТЦЗ ($p < 0.001$ и $p < 0.05$, соответственно). В сравнении с ТОФА, БАРИ демонстрировал тенденцию к более значимому снижению интенсивности боли, но достоверное отличие по этому параметру было выявлено лишь при использовании метода Bucher ($p < 0.05$).

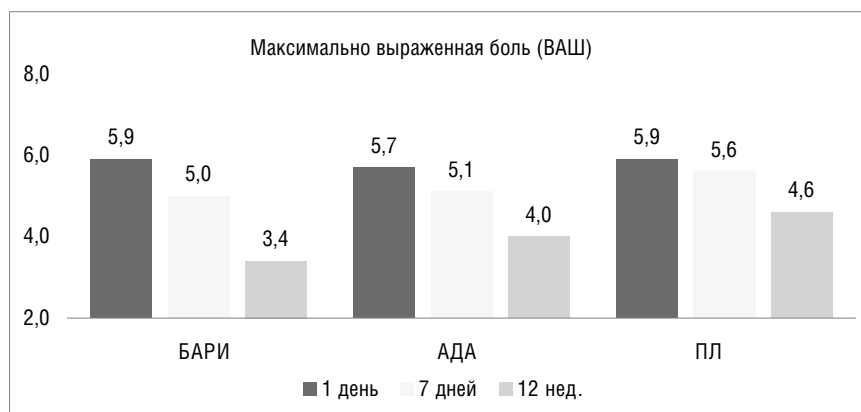
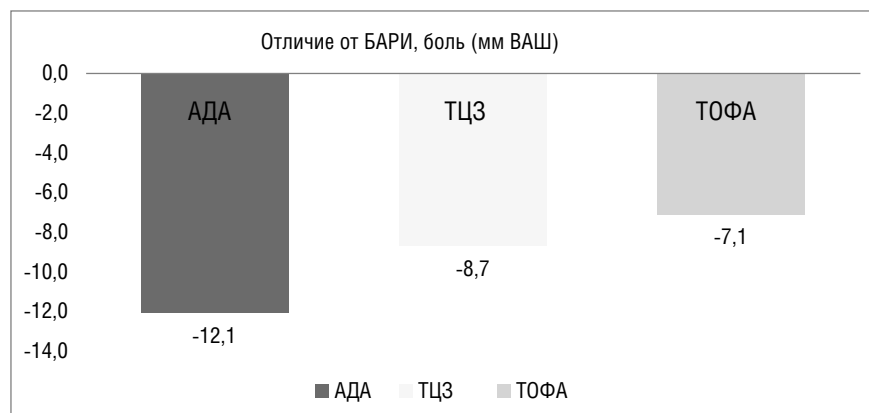
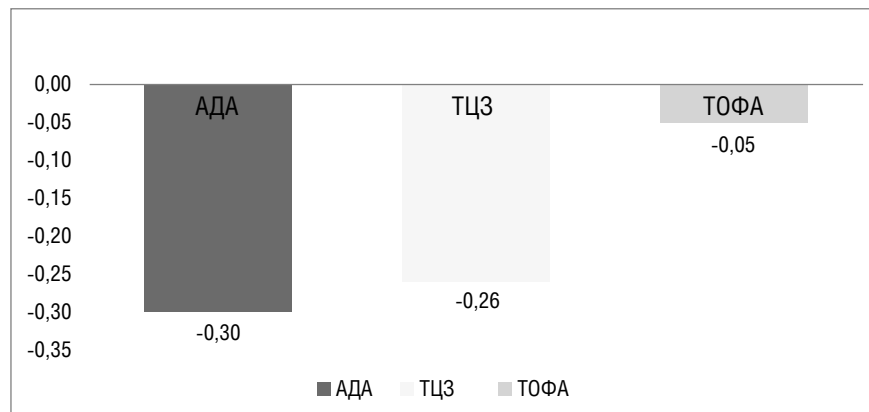


Рисунок 3. Динамика максимально выраженной боли на фоне лечения БАРИ 4 мг/сут., адалимумабом (АДА) 40 мг/2 нед. и плацебо (ПЛ). Адаптировано из исследования RA-BEAM, n=1307 [47]



А Различия в динамике выраженности боли



Б Различия в динамике нарушения функции

Рисунок 4. Результаты монотерапии БАРИ 4 мг/сут., адалимумабом 40 мг/2 нед., тоцилизумабом 8 мг/кг/4 нед. и тофацитинибом 10–20 мг/сутки (непрямое сравнение данных РКИ по методу Bucher, адаптировано из работы В. Fautrel и соавт. [50])

В отношении HAQ-DI достоверного различия в эффекте БАРИ и ТОФА выявлено не было [50] (рис. 4 а и 4 б).

Заключение

Хроническая боль, функциональные нарушения и утомляемость — взаимозависимые проявления РА, связанные с аутоиммунным воспалением. Важнейшую роль в патогенезе хронической боли при РА играет гиперпродукция цитокинов и провоспалительных медиаторов, вызывающих периферическую и центральную сенситизацию ноцицептивной системы. В свою очередь, воспалительный потенциал цитокинов (таких, как ИЛ6, ИФН γ и ГМ-КСФ), активирующих клетки лимфогистиоцитарного ряда, реализуется через систему ВСП JAK/STAT. Это делает янус-киназы перспективными «мишенями» для фармакологического воздействия, а ингибиторы JAK — одним из наиболее ценных классов БПВП для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Сегодня арсенал ревматолога пополнился новым ингибитором JAK 1/2 БАРИ, весьма эффективным и удобным в использовании препаратом для патогенетической терапии РА. Одним

из основных его достоинств является выраженный анальгетический потенциал, который реализуется уже в первые дни лечения. Это делает БАРИ препаратом выбора для терапии больных РА с выраженной хронической болью, особенно в случае ассоциации последней с явными признаками ЦС, усталости и выраженными функциональными нарушениями.

Прозрачность исследования

Настоящая статья содержит информацию, касающуюся клинического применения конкретного лекарственного препарата (барицитиниба). Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и подготовил рукопись. Автор не получал гонорар за статью.

Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 394 0514-2019-0015 «Контроль боли при ревматических заболеваниях: консервативная терапия и хирургические методы коррекции» (AAAA-A19-119021190148-3)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen J, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid Arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18001. Published 2018 Feb 8. doi:10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance/ Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2018; 56(3):263-271. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409-419. (In Russ.)]. Doi:10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Köhler BM, Günther J, Kaudewitz D, Lorenz HM. Current Therapeutic Options in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. J Clin Med. 2019; 8(7):938. doi: 10.3390/jcm8070938
- Burmester G, Bijlsma J, Cutolo M, McInnes I. Managing Rheumatic and Musculoskeletal Diseases — Past, Present and Future. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13(7):443-448. doi: 10.1038/nrrheum.2017.95
- Van Tuyl LH, Michaud K. Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2016; 42(2):219-37. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.010
- Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2018; 38(6):935-947. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
- Smolen JS, Strand V, Koenig AS, Szumski A, Kotak S, Jones TV. Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. Arthritis Res Ther. 2016; 18(1):114. doi: 10.1186/s13075-016-1004-3
- Zhang A, Lee YC. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. Curr Osteoporos Rep. 2018;16(5):603-610. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
- Sharma J, Bhar S, Devi CS. A review on interleukins: The key manipulators in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2017; 27(5):723-746. doi: 10.1080/14397595.2016.1266071
- Ge C, Holmdahl R. The structure, specificity and function of anti-citrullinated protein antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2019;15(8):503-508. doi: 10.1038/s41584-019-0244-4
- Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing Receptors in Sterile Inflammation and Inflammatory Diseases. Nat Rev Immunol. 2020; 20(2):95-112. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7
- Takeuchi Y, Hirota K, Sakaguchi S. Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells. Front Immunol. 2019;10:1989. doi: 10.3389/fimmu.2019.01989
- Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. Annu Rev Immunol. 2018 Apr 26;36:489-517. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053010
- Smith Jr T, Tharakan A, Martin R. Targeting ADAM10 in Cancer and Autoimmunity. Front Immunol. 2020; 11:499. doi: 10.3389/fimmu.2020.00499
- Deane K, Holers V. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. Clin Ther. 2019;41(7):1256-1269. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.04.028
- Uciechowski P, Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. Oncology. 2020; 98(3):131-137. doi: 10.1159/000505099
- Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor Signaling in Rheumatoid Arthritis: Future Prospects. Drugs. 2019; 79(16):1741-1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
- Katz EJ, Gold MS. Inflammatory hyperalgesia: a role for the C-fiber sensory neuron cell body? J Pain. 2006; 7(3):170-8. doi: 10.1016/j.jpain.2005.10.003
- Chen X, Alessandri-Haber N, Levine JD. Marked attenuation of inflammatory mediator-induced C-fiber sensitization for mechanical and hypotonic stimuli in TRPV4-/- mice. Mol Pain. 2007; 3:31. doi: 10.1186/1744-8069-3-31
- Lee C-H, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. Front Immunol. 2019 Jul 19;10:1696. doi: 10.3389/fimmu.2019.01696
- Kim K-H, Seo H-J, Abdi S., Huh B. All About Pain Pharmacology: What Pain Physicians Should Know. Korean J Pain. 2020;33(2):108-120. doi: 10.3344/kjp.2020.33.2.108
- Harth M, Nielson WR. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(5):541-552. doi: 10.1080/1744666X.2019.1573675

24. Yang S, Chang M. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13):3130. doi: 10.3390/ijms20133130
25. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101423. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.005
26. Dougados M, Perrot S. Fibromyalgia and central sensitization in chronic inflammatory joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2017; 84(5):511-513. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.001
27. Druce KL, Basu N. Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 5):v29-v34. doi: 10.1093/rheumatology/kez346
28. Daviu N, Bruchas M, Moghaddam B, Sandi C, Beyeler A. Neurobiological Links Between Stress and Anxiety. *Neurobiol Stress.* 2019; 11:100191. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100191
29. Maloley PM, England BR, Sayles H, et al. Post-traumatic stress disorder and serum cytokine and chemokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49(2):229-235. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.002
30. Tiosano S, Yavne Y, Watad A, et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2020 Jun 1:e13268. doi: 10.1111/eci.13268
31. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018;22(2):216-241. doi: 10.1002/ejp.1140
32. Kaplan C, Minc A, Basu N, Schrepf A. Inflammation and the Central Nervous System in Inflammatory Rheumatic Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(12):67. doi: 10.1007/s11926-019-0870-5
33. Kiguchi N, Kobayashi D, Saika F, Matsuzaki S, Kishioka S. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2296. doi: 10.3390/ijms18112296
34. Siouti E, Andreaskos E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:152-169. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.029
35. Kothari P, Pestana R, Mesraoua R, et al. IL-6-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 is modulated by JAK-dependent IL-10 expression in macrophages. *J Immunol.* 2014;192(1):349-57. doi: 10.4049/jimmunol.1301906
36. 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;2018:8564215
37. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-8-16.
38. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
39. Park SJ, Lee JH, Kim HY, et al. Astrocytes, but not microglia, rapidly sense H₂O₂ via STAT6 phosphorylation, resulting in cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release. *J Immunol.* 2012;188(10):5132-5141. doi:10.4049/jimmunol.1101600
40. Ding CP, Guo YJ, Li HN, et al. Red nucleus interleukin-6 participates in the maintenance of neuropathic pain through JAK/STAT3 and ERK signaling pathways. *Exp Neurol.* 2018 Feb;300:212-221. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.11.012
41. Xu Z, Wu H, Zhang H, Bai J, Zhang Z. Interleukins 6/8 and cyclooxygenase-2 Release and Expressions Are Regulated by Oxidative stress-JAK2/STAT3 Signaling Pathway in Human Bronchial Epithelial Cells Exposed to Particulate Matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$. *J Appl Toxicol.* 2020 Mar 24. doi: 10.1002/jat.3977
42. Choy EHS, Miceli-Richard C, González-Gay MA, et al. The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(4):694-704
43. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
44. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Баричитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(3):304-316 [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):304-316. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2020-304-316
45. Pope J, Sawant R, Tundia N, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(5):2356-2372. doi: 10.1007/s12325-020-01303-3
46. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-662. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
47. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Patient-reported Outcomes From a Phase 3 Study of Baricitinib Versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis: Secondary Analyses From the RA-BEAM Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1853-1861. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211259
48. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving Pain Control in Rheumatoid Arthritis with Baricitinib or Adalimumab Plus Methotrexate: Results from the RA-BEAM Trial. *J Clin Med.* 2019;8(6). pii: E831. doi: 10.3390/jcm8060831
49. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, et al. Patient-reported Outcomes From a Randomised Phase III Study of Baricitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Biological Agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):694-700. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209821
50. Fautrel B, Zhu B, Taylor PC, et al. Comparative effectiveness of improvement in pain and physical function for baricitinib versus adalimumab, tocilizumab and tofacitinib monotherapies in rheumatoid arthritis patients who are naïve to treatment with biologic or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a matching-adjusted indirect comparison. *RMD Open.* 2020;6(1). pii: e001131. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001131

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>