

Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев

А.Е. Каратеев¹, Е.Ю. Погожева¹, В.Н. Амирджанова¹, Е.С. Филатова¹, А.М. Лиля^{1,2}, В.И. Мазуров³, Р.Р. Самигуллина³, А.М. Дадалова³, А.Ю. Дё³, Д.С. Чакиева³, А.А. Баранов⁴, Н.А. Лапкина⁴, Е.Н. Кольцова⁵, Н.А. Кирюхина⁶, И.Н. Щендригин⁷, Т.Г. Расевич⁸, А.Ф. Давыдова⁹, И.В. Семизарова⁹, И.А. Шафиева¹⁰, И.Б. Башкова¹¹, Д.А. Бобрикова¹², Д.А. Муртазалиева¹³, И.Н. Кушнир¹⁴, Е.В. Калинина¹⁵, Т.С. Сальникова¹⁶, И.М. Марусенко¹⁷, О.В. Семагина¹⁸, И.Б. Виноградова¹⁹, Д.Г. Кречикова²⁰, М.Ю. Семченкова²⁰, Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
⁵ГБУЗ города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» 109029, Российская Федерация, Москва, ул. Средняя Калитниковская, 28/1
⁶ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 105203, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Ингибитор JAK тофацитиниб (ТОФА) блокирует внутриклеточный сигнальный путь, активирующий синтез цитокинов и медиаторов, участвующих в развитии боли и центральной сенситизации (ЦС), что определяет быстрый анальгетический эффект. Однако не ясно, как снижение боли ассоциируется с достижением низкой активности ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — оценить связь между ранним клиническим ответом на тофацитиниб и снижением активности ревматоидного артрита через 3 и 6 месяцев.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 88 больных РА (возраст — $53 \pm 11,5$ года; 79,3% женщин), которые получали базисные противовоспалительные препараты (59,5% — метотрексат, 19,8% — лефлуномид) и которым был назначен ТОФА в дозе 10 мг/сут. Серопозитивность по ревматоидному фактору составила 89,8%; значение индекса DAS28-СРБ — $5,2 \pm 1,2$. Оценивалась выраженность боли с помощью опросника Brief Pain Inventory, невропатический компонент боли (НКБ) — с помощью опросника PainDETECT, признаки ЦС — с помощью опросника Central Sensitisation Inventory (CSI) на ранних сроках после назначения ТОФА, активность РА — с помощью индекса DAS28-СРБ через 3 и 6 месяцев.

Результаты. Средняя выраженность боли исходно составила $5,3 \pm 2,0$ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); 51,1% пациентов имели признаки ЦС ($CSI \geq 40$), 15,9% имели НКБ ($PainDETECT \geq 18$). Через 7 дней после начала терапии отмечалось существенное снижение боли — до $4,1 \pm 1,8$ по ВАШ ($p < 0,05$) и ЦС — $40,4 \pm 13,5$ до $36,5 \pm 12,5$ по CSI ($p = 0,01$). Через 28 дней эффект был еще существеннее: уровень боли по ВАШ составил $2,8 \pm 1,6$ ($p = 0,000$), НКБ снизился с $11,8 \pm 5,6$ до $6,8 \pm 3,1$ ($p = 0,000$), ЦС — до $31,6 \pm 13,9$ ($p = 0,000$). Значение индекса DAS28-СРБ через 3 и 6 месяцев составило соответственно $3,7 \pm 1,3$ и $3,6 \pm 1,2$. Число больных со снижением боли $\geq 50\%$ через 28 дней составило 59,9%, низкая активность РА через 3 мес. ($DAS28-СРБ \leq 3,2$) была достигнута у 64,4% больных. Имелась четкая корреляция между числом пациентов с уменьшением боли $\geq 50\%$ через 28 дней и числом пациентов, достигших низкой активности РА через 3 и 6 мес. ($r_s = 0,548$, $p = 0,000$ и $r_s = 0,790$, $p = 0,000$ соответственно). 6 больных выбыли из исследования вследствие неэффективности или социальных причин. Серьезных нежелательных реакций отмечено не было.

Выводы. Использование ингибитора JAK ТОФА позволяет достичь быстрого анальгетического эффекта и снижения признаков ЦС. Ранний клинический ответ на ТОФА (уменьшение боли) позволяет прогнозировать снижение активности РА через 3 и 6 месяцев терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, боль, центральная сенситизация, активность, корреляция

Для цитирования: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лилля АМ, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, Дадалова АМ, Дё АЮ, Чакиева ДС, Баранов АА, Лапкина НА, Кольцова ЕН, Кирюхина НА, Щендригин ИН, Расевич ТГ, Давыдова АФ, Семизарова ИВ, Шафиева ИА, Башкова ИБ, Бобрикова, Муртазалиева ДА, Кушнир ИН, Калинина ЕВ, Сальникова ТС, Марусенко ИМ, Семагина ОВ, Виноградова ИБ, Кречикова ДГ, Семченкова МЮ, Насонов ЕЛ. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394–400.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TOFACITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS IN REAL CLINICAL PRACTICE: THE RELATIONSHIP BETWEEN PAIN RELIEF IN THE FIRST 4 WEEKS AND DISEASE ACTIVITY AFTER 3–6 MONTHS

Andrey E. Karateev¹, Elena Yu. Pogozheva¹, Vera N. Amirjanova¹, Ekaterina S. Filatova¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Vadim I. Mazurov³, Ruzana R. Samigullina³, Anna M. Dadalova³, Anna Yu. Dyo³, Diana S. Chakieva³, Andrey A. Baranov⁴, Natalia A. Lapkina⁴, Ekaterina N. Koltsova⁵, Natalia A. Kiryukhina⁶, Ivan N. Shchendrin⁷, Tatiana G. Rasevich⁸, Antonina F. Davydova⁹, Irina V. Semizarova⁹, Irina A. Shafieva¹⁰, Inna B. Bashkova¹¹, Daria A. Bobrikova¹², Dzhamilya A. Murtazalieva¹³, Irina N. Kushnir¹⁴, Elena V. Kalinina¹⁵, Tatiana S. Salnikova¹⁶, Irina M. Marusenko¹⁷, Olga V. Semagina¹⁸, Irina B. Vinogradova¹⁹, Diana G. Krechikova²⁰, Marina Yu. Semchenkova²⁰, Evgeny L. Nasonov¹

The JAK inhibitor tofacitinib (TOFA) blocks the intracellular signaling pathway that activates the synthesis of cytokines and mediators involved in the development of pain and central sensitization (CS), which determines the rapid

analgesic effect. However, it is not clear how pain reduction is associated with achieving low activity in rheumatoid arthritis (RA).

The aim of the study was to assess the relationship between the early clinical response to tofacitinib and a decrease in rheumatoid arthritis activity after 3 and 6 months.

Material and methods. The study group consisted of 88 RA patients (age — 53 ± 11.5 years; 79.3% of women) who received basic anti-inflammatory drugs (59.5% — methotrexate, 19.8% — leflunomide) and who were prescribed TOFA in a dose 10 mg/day. Seropositivity for rheumatoid factor was 89.8%; the value of the DAS28 index is 5.2 ± 1.2 . The severity of pain was assessed using the Brief Pain Inventory questionnaire, the neuropathic component of pain (NCP) — using the PainDETECT questionnaire, signs of CS — using the Central Sensitization Inventory (CSI) questionnaire in the early stages after the administration of TOFA, RA activity — using the DAS28-CRP index after 3 and 6 months.

Results. The mean severity of pain at baseline was 5.3 ± 2.0 on the visual analogue scale (VAS); 51.1% of patients had signs of CS (CSI > 40), 15.9% had NCP (PainDETECT > 18). 7 days after the start of therapy, there was a significant decrease in pain — to 4.1 ± 1.8 according to VAS ($p < 0.05$) and CS — 40.4 ± 13.5 to 36.5 ± 12.5 according to CSI ($p = 0.01$). After 28 days, the effect was even more significant: the level of pain according to the VAS was 2.8 ± 1.6 ($p = 0.000$), the NCP decreased from 11.8 ± 5.6 to 6.8 ± 3.1 ($p = 0.000$), CS — up to 31.6 ± 13.9 ($p = 0.000$). The value of the DAS28-CRP index after 3 and 6 months was 3.7 ± 1.3 and 3.6 ± 1.2 , respectively. The number of patients with pain relief $\geq 50\%$ after 28 days was 59.9%, low RA activity after 3 months. (DAS28-CRP ≤ 3.2) was achieved in 64.4% of patients. There was a clear correlation between the number of patients with a pain reduction of $\geq 50\%$ at 28 days and the number of patients who achieved low RA activity at 3 and 6 months. ($r_s = 0.548$, $p = 0.000$ and $r_s = 0.790$, $p = 0.000$). 6 patients dropped out of the study due to inefficiency or social reasons. No serious adverse reactions were noted.

Conclusions. The use of the JAK inhibitor TOFA allows achieving a quick analgesic effect and reducing the signs of CS. An early clinical response to TOFA (pain relief) predicts a decrease in RA activity after 3 and 6 months of therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, tofacitinib, pain, central sensitization, activity, correlation

For citation: Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI, Samigullina RR, Dadalova AM, Dyo AYU, Chakieva DS, Baranov AA, Lapkina NA, Koltsova EN, Kiryukhina NA, Shchendrigin IN, Rasevich TG, Davydova AF, Semizarova IV, Shafieva IA, Bashkova IB, Bobrikova DA, Murtazaliev DA, Kushnir IN, Kalinina EV, Salnikova TS, Marusenko IM, Semagina OV, Vinogradova IB, Krechikova DG, Semchenkova MYu, Nasonov EL Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):394–400 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-394-400

Возможности патогенетической терапии ревматоидного артрита (РА) существенно расширились: сегодня в арсенале практикующего врача представлен широкий спектр лекарственных препаратов, позволяющих добиться низкой активности или ремиссии РА, существенно замедляющих прогрессирование заболевания и повышающих качество жизни пациентов [1].

Тофациитиниб (ТОФА) — препарат из группы таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), обратимый ингибитор янус-киназ (JAK1, JAK2 и JAK3), который в последние годы широко используется для лечения РА [1, 2]. Эффективность ТОФА подтверждена серией рандомизированных контролируемых исследований (РКИ): согласно данным метаанализа 9 РКИ, число больных РА, достигших улучшения по критерию 20%-го улучшения Американской коллегии ревматологов (ACR20, American College of Rheumatology 20 Criteria) через 3–6 месяцев на фоне приема этого препарата в дозе 10 мг/сут. составляло 63,2%. Вероятность достижения данного результата при использовании ТОФА в дозе 10 мг/сут. была существенно выше, в сравнении с плацебо: относительный риск (ОР) — 2,48 (95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,97–3,14) [2]. При этом низкая активность РА по индексу DAS28-СРБ (<3,2) была достигнута у 17–28% участников РКИ [1].

Важным достоинством ТОФА является способность эффективно снижать интенсивность самых неприятных симптомов РА, динамика которых рассматривается в рамках «результатов лечения, оцениваемых самим пациентом» (PRO, patient-reported outcome), таких как боль, утомляемость и нарушение функции [2, 3]. Эти проявления болезни вызывают наибольшие страдания, снижение качества жизни и социальной активности пациентов. Поэтому позитивное влияние на PRO рассматривается сегодня — как исследователями, так и практикующими врачами, — в качестве важнейшего аспекта оценки результатов патогенетической терапии РА [4].

По данным РКИ, через 3 месяца лечения ТОФА уменьшение интенсивности боли и общей оценки активности заболевания (ОААЗ) на $\geq 50\%$ от исходного уровня достигается почти у половины пациентов РА [3]. При этом анальгетический эффект развивается очень быстро: пациенты отмечают значимое улучшение своего состояния уже через 7–14 дней после начала приема ТОФА [5].

Высокая анальгетическая эффективность ТОФА определяется способностью препарата блокировать внутриклеточный сигнальный путь (ВСП) JAK/STAT и тем самым подавлять цитокин-опосредованную экспрессию генов, отвечающих за синтез медиаторов воспаления и боли. Помимо этого, блокада ВСП JAK/STAT предупреждает развитие

⁷ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» 355030, Российская Федерация, Ставрополь, ул. Семашко, 1
⁸ГБУЗ Астраханской области «Александро-Марининская областная клиническая больница» 414056, Российская Федерация, Астрахань, ул. Татищева, 2
⁹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края 350901, Российская Федерация, Краснодар, ул. 1-го Мая, 167
¹⁰ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89
¹¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» 428017, Российская Федерация, Чебоксары, Московский просп., 45
¹²ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Котовского, 55
¹³ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
¹⁴ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» 650066, Российская Федерация, Кемерово, Октябрьский просп., 22
¹⁵ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России 400131, Российская Федерация, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
¹⁶ГБУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница» 300053, Российская Федерация, Тула, ул. Яблочкова, 1а

¹⁷ ФГБОУ ВО

«Петрозаводский государственный университет»
185910, Российская Федерация, Петрозаводск, просп. Ленина, 33
¹⁸ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина»
443095, Российская Федерация, Самара, ул. Ташкентская, 157
¹⁹ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница
432017, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7
²⁰ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России
214019, Российская Федерация, Смоленск, ул. Крупской, 28

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

⁴Yaroslavl State Medical University
150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

⁵Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of Moscow Health Care Department
109029, Russian Federation, Moscow, Srednyaya Kalitnikovskaya str., 28/1

⁶National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov
105203, Russian Federation, Moscow, Nizhnaya Pervomayskaya str., 70

⁷Stavropol Regional Clinical Hospital
355030, Russian Federation, Stavropol, Semashko str., 1
⁸Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital
414056, Russian Federation, Astrakhan, Tatishcheva str., 2

важнейшего элемента патогенеза хронической боли, феномена центральной сенситизации (ЦС) — функциональных изменений ноцицептивной системы, существенно повышающих возбудимость нейронов и снижающих болевой порог [6–8]. Ранее нами была представлена работа, в которой исследовалось влияние ТОФА на боль и ЦС при РА [9].

Хотя эффективность и безопасность ТОФА оценивалась в серии международных и российских работ [2, 10, 11], остается ряд важных и недостаточно изученных вопросов, связанных с оценкой результатов клинического использования этого препарата. В частности нет четких данных о взаимосвязи между быстрым ответом на ТОФА при РА (в частности анальгетическим эффектом) и снижением активности заболевания при наблюдении в течение 3–6 мес.

Цель исследования — оценить связь между ранним клиническим ответом на тофациитиниб и снижением активности ревматоидного артрита через 3 и 6 месяцев.

Материал и методы

Исследование носило открытый наблюдательный характер. Исследуемую группу (табл. 1) составили 88 больных РА (возраст — 53,7±11,5 года; 79,3% женщин, 20,7% мужчин), включенных в национальный регистр ОРЕЛ (Общероссийский РЕгистр БОльных артритом), которым в связи с недостаточной эффективностью синтетических БПВП и неэффективностью или непереносимостью генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) был назначен ТОФА.

Большая часть пациентов страдали РА на протяжении ~5 лет, у них отмечалась умеренная или высокая активность заболевания; в качестве БПВП они получали метотрексат; примерно половина участников исследования

принимали глюкокортикоиды (ГК), более 80% — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Интенсивность боли определялась с помощью опросника BPI (Brief Pain Inventory), невропатический компонент боли (НKB) — с использованием опросника PainDETECT, признаки ЦС — с использованием опросника Central Sensitisation Inventory (CSI) [10–12]. Интенсивность болевых ощущений на каждом визите («оценка средней боли, испытанной за последние 24 часа») оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), входящей в состав опросника BPI, в которой «0» соответствовал отсутствию боли, а «10» — невыносимой боли.

Все пациенты на момент включения в исследование испытывали умеренную или сильную боль (≥4 по ВАШ), у 15,9% определялась высокая вероятность наличия НKB (значение PainDETECT >18), у 51,1% отмечалась высокая вероятность развития ЦС (значение CSI ≥40).

ТОФА (Яквинус®) использовался в обычной дозировке — по 5 мг 2 р./сут.; его назначение проводилось в соответствии с официальной инструкцией фирмы-производителя и представленными в ней показаниями и противопоказаниями. Назначенное ранее лечение синтетическими БПВП, ГК и НПВП было продолжено с использованием прежних доз и кратности приема.

Обезболивающее действие ТОФА оценивалось через 7, 14 и 28 дней после начала приема ТОФА по динамике показателя ВАШ (BPI, «оценка средней боли, испытанной за последние 24 часа») и уменьшению боли в % (BPI, «насколько боль уменьшилась под действием лекарств за последние 24 часа»). На первых визитах (до 28-го дня) также проводилась оценка динамики НKB (значение по PainDETECT) и выраженности ЦС

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=88)

Параметры	Значение
Пол: Ж/М (%)	79,3/20,7
Возраст (лет), M±δ	53,7±11,5
Длительность болезни (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 14]
Серопозитивность по РФ (%)	89,8
Серопозитивность по АЦЦП (%)	75,0
DAS28, M±δ	5,8±0,6
Прием сБПВП	Метотрексат (%)
	69,5
Прием сБПВП	Лефлуномид (%)
	19,8
Прием глюкокортикоидов (%)	48,7
Прием НПВП (%)	82,0
Интенсивность боли по ВАШ (BPI), M±δ	5,3±2,0
PainDETECT, M±δ, Me [25-й; 75-й перцентили]	11,8±5,5, 10,0 [4,0; 16,0]
Число больных с PainDETECT ≥18 (%)	15,9
CSI, M±δ	40,4±13,5
Число больных с CSI ≥40 (%)	51,1%

Примечание: АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду; сБПВП — синтетические базисные противовоспалительные препараты; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

(значение по опроснику CSI). Определение динамики активности РА по индексу DAS28-СРБ проводилось через 3 и 6 месяцев после начала терапии ТОФА.

Все больные дали информированное согласие на участие в настоящем исследовании. Результаты обследования пациентов на каждом визите заносятся в регистр ОРЕЛ и фиксировались врачом в амбулаторной карте или истории болезни. В дальнейшем эта информация была использована для проведения статистического анализа в программе SPSS 17.0. Количественные параметры при нормальном распределении признака, представлены в статье как $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения — как медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили; качественные параметры представлены в виде процентного отношения. Для сравнения количественных признаков применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна — Уитни для независимых выборок; для сравнения качественных признаков был использован точный тест Фишера. Отличие средних значений или медиан считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Всего 6 больных выбыли из-под наблюдения вследствие неэффективности или социальных причин. Уже через 7 дней после начала приема ТОФА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли (ВАШ, BPI) — с $5,3 \pm 2,0$ до $4,1 \pm 1,8$ (на 22,6%; $p < 0,05$) и уровня центральной сенситизации (CSI) — с $40,4 \pm 13,5$ до $36,5 \pm 12,5$ (на 9,7%; $p = 0,01$). Статистически значимой динамики уровня НКБ (PainDETECT) через 7 дней отмечено не было: показатель снизился с 10,0 [4,0–16,0] до 9 [4; 12] ($p = 0,216$).

Через 28 дней эффект был существеннее: уровень боли (ВАШ, BPI) составил $2,8 \pm 1,6$ ($p = 0,000$), ЦС (CSI) — $31,6 \pm 13,9$, НКБ (PainDETECT) — $6,8 \pm 2,9$ ($p = 0,000$) (рис. 1). Число больных со значительным снижением боли ($\geq 50\%$ от исходного уровня) через 28 дней терапии составило 59,9%.

На фоне приема ТОФА было отмечено существенное снижение максимально выраженной боли, которую пациенты испытывали за последние 24 часа (опросник BPI, пункт «наиболее сильная боль»). На момент включения в исследование ее интенсивность (ВАШ) составляла $6,52 \pm 2,41$, через 7 дней — $5,15 \pm 2,30$ ($p = 0,025$), через 28 дней — $4,08 \pm 1,76$ ($p < 0,001$).

По субъективной оценке пациентов (опросник BPI), выраженность болевых ощущений уменьшилась через 7 дней приема ТОФА в среднем на 20,6% (Me — 20% [10,0%; 45,0%], через 28 дней — на 47,4% (Me — 40% [18,5%; 70,0%])).

Снижение интенсивности болевых ощущений ассоциировалось с уменьшением негативного воздействия боли на физическую и социальную активность пациентов, что отражает динамика соответствующих шкал опросника BPI (рис. 2).

Через 3 и 6 месяцев отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по индексу DAS28-СРБ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$). Статистически значимого различия между показателями DAS28-СРБ через 3 и 6 месяцев отмечено не было ($p = 0,804$) (рис. 3). Низкая активность РА через 3 месяца ($\text{DAS28-СРБ} \leq 3,2$) была достигнута у 64,4% больных.

Имелась четкая корреляция между числом пациентов со значительным уменьшением боли через 28 дней ($\geq 50\%$) и числом пациентов, достигших низкой активности РА через 3 и 6 месяцев ($r_s = 0,548$, $p = 0,000$ и $r_s = 0,790$, $p = 0,000$ соответственно).

Серьезных нежелательных реакций отмечено не было.

Обсуждение

Согласно полученным данным, использование ингибитора JAK ТОФА при РА позволяет достичь быстрого клинического улучшения: уже через 7 дней интенсивность боли снижалась более чем на 20%, а через 28 дней число пациентов с уменьшением интенсивности боли $\geq 50\%$ от исходного уровня составило почти 60%.

Наши результаты в целом соответствуют данным международных РКИ. Так, по данным анализа 3 РКИ ($n = 1061$), применение ТОФА в комбинации с БПВП при РА обеспечивало значительно большую положительную динамику общей оценки активности заболевания пациентом (ОААЗ), боли, нарушений функции и утомляемости, чем плацебо в комбинации с БПВП. Улучшение ОААЗ на уровне $\geq 50\%$ от исходного отмечалось у 43,5% и 20,0%, уменьшение интенсивности боли $\geq 50\%$ — у 44,8% и 19,7%, улучшение функции (по HAQ-DI, минимальное клинически значимое улучшение (МКЗУ) $\geq 0,22$) — у 66,8% и 45,6%, уменьшение утомляемости (по FACIT-F, МКЗУ $\geq 4,0$) — у 55,0% и 36,1% пациентов соответственно [3].

При этом анальгетический эффект ТОФА развивался очень быстро, что демонстрирует метаанализ 4 РКИ — ORAL Scan, ORAL Sync, ORAL Standard и ORAL Step ($n = 2465$). Через 2 недели приема ТОФА в дозе 10 мг/сут. в среднем снижение интенсивности боли по 100-мм ВАШ составило ≥ 20 мм, через 2 недели приема плацебо ≤ 10 мм. Через 3 месяца в группе пациентов, у которых до назначения ТОФА отмечалась низкая эффективность синтетических БПВП, боль в среднем снизилась на $27,9 \pm 0,88$ мм,

⁹Research Institute – Professor S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital N 1 350901, Russian Federation, Krasnodar, Pervogo Maya str., 167

¹⁰Samara State Medical University 188930, Russian Federation, Samara, Chapaevskaya str., 89

¹¹Chuvash State University 428003, Russian Federation, Cheboksary, Moskovskiy avenue, 9

¹²Tyumen Regional Clinical Hospital N 1 625023, Russian Federation, Tyumen, Kotovskogo str., 55
¹³Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Entuziastov Highway, 86

¹⁴S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital 650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrskiy avenue, 22

¹⁵Volgograd State Medical University 400131, Russian Federation, Volgograd, Pavshikh Bortsov square, 1

¹⁶Tula Regional Clinical Hospital 300053, Russian Federation, Tula, Yablochkova str., 1A

¹⁷Petrozavodsk State University 185000, Russian Federation, Petrozavodsk, Lenina avenue, 33

¹⁸V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital 443095, Russian Federation, Samara, Tashkentskaya str., 157

¹⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital 432970, Russian Federation, Ulyanovsk, Lva Tolstogo str., 42

²⁰Smolensk State Medical University 214019, Russian Federation, Smolensk, Krupskoy str., 28

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 26.04.2021
Принята 02.07.2021

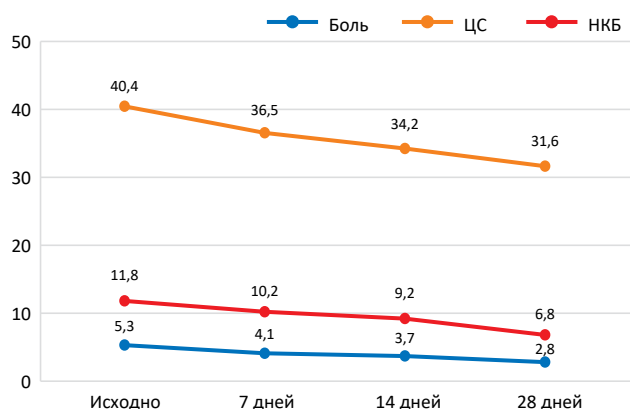


Рис. 1. Ранний ответ на лечение ТОФА: динамика выраженности боли (ВАШ, BPI), центральной сенситизации (опросник CSI) и невралгической составляющей боли (опросник PainDETECT). ЦС – центральная сенситизация; НКБ – невралгический компонент боли

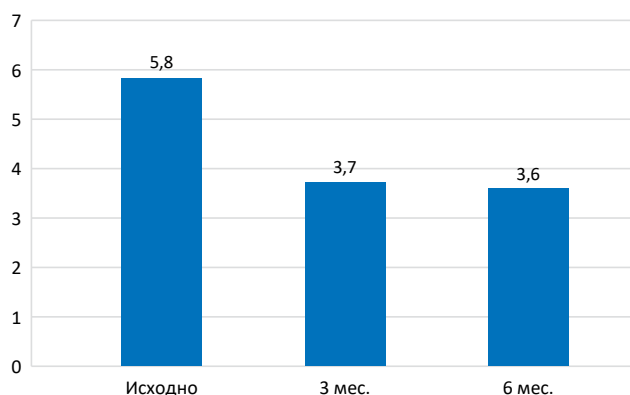


Рис. 3. Динамика активности РА на фоне приема ТОФА (DAS28-CPB)

в группе пациентов, исходно имевших недостаточный ответ на ГИБП, – на $24,9 \pm 2,48$ мм (в группах плацебо – на $10,5 \pm 1,17$ и $8,26 \pm 2,41$ мм соответственно) [5].

Важно отметить, что анальгетическое действие ТОФА коррелировало с улучшением других PRO – ООАЗ, нарушением функции и утомляемостью [3]. Этот результат был отмечен и в нашем исследовании: уменьшение боли сопровождалось положительной динамикой параметров физической и социальной активности пациентов, оцениваемых в опроснике BPI.

Важным результатом нашей работы следует считать подтверждение влияния ТОФА на проявления ЦС, оцениваемого с помощью опросника CSI. В ходе лечения отмечалась выраженная и статистически значимая динамика данного показателя. Это может рассматриваться как подтверждение специфического воздействия ингибиторов JAK на развитие хронической боли. Как было представлено выше, через ВСП JAK/STAT происходит активация клеток, участвующих в развитии аутоиммунного воспаления, а также экспрессия генов, ответственных за синтез биологически активных субстанций, участвующих в формировании периферической гипералгезии и ЦС – циклооксигеназы 2, матриксной металлопротеиназы Е2-синтетазы, матриксных металлопротеиназ (ММП), субстанции Р, фактора роста нервов, и др. Блокада данного ВСП препятствует развитию цитокин-опосредованных нейропластических изменений



Рис. 2. Динамика влияния болевых ощущений на параметры физической и социальной активности пациентов РА на фоне приема ТОФА: опросник BPI, ВАШ (где «0» – не влияли, «10» – влияли очень сильно)

ноцицептивных нейронов – в частности связанных с гиперпродукцией интерлейкина 6 и затрагивающих как задние рога спинного мозга, так и вышележащие отделы нервной системы [6–8].

В настоящем исследовании было показано, что использование ТОФА обеспечивает существенное снижение активности РА – к 3-му месяцу терапии число больных, достигших уровня DAS28-CPB $\leq 3,2$, составило 64,4%. Конечно, следует учесть, что столь высокий клинический результат отчасти определяется открытым наблюдательным характером настоящего исследования и должен рассматриваться с учетом известных ограничений, связанных с дизайном подобных работ. Необходимо заметить, что данные двойных слепых РКИ показывают более скромные результаты. С другой стороны, ранее опубликованные российские работы – фрагмент исследования РЕМАРКА (Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите), многоцентровое исследование ТОФА у больных РА, резистентных к синтетическим и биологическим БПВП, регистр ОРЕЛ (данные до 2017 г.) – демонстрируют сходные результаты: достижение низкой активности по индексу DAS28 у 68,8%, 60,0% и 74,4% пациентов соответственно [11].

Мы показали статистически значимую корреляцию между ранним хорошим ответом на ТОФА (снижение боли на 50% и более через 28 дней) и достижением низкой активности РА через 3 и 6 месяцев после начала терапии. Этот результат четко отражает взаимосвязь между болью и иммунными нарушениями, лежащими в основе развития и прогрессирования РА [12]. Поэтому выраженное снижение боли в первые дни и недели приема ТОФА подтверждает целенаправленное патогенетическое действие данного препарата на основной патогенетический механизм РА.

Вероятно, ранний клинический ответ на ТОФА (уменьшение боли) следует рассматривать как предиктор хорошего результата длительного применения этого

препарата в отношении снижения активности РА, что весьма ценно для реальной клинической практики.

В ряде зарубежных работ также была отмечена корреляция между снижением боли и достижением низкой активности РА на фоне использования ингибиторов JAK и ГИБП [13, 14]. В частности, V. Strand и соавт. [15] в ходе оценки результатов РКИ ORAL Sync выявили статистически значимую корреляцию между улучшением показателей PRO (боль, утомляемость, нарушение функции) через 3 месяца приема ТОФА и снижением активности РА по SDAI через 12 месяцев.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокий анальгетический потенциал ТОФА, который связан со способностью не только подавлять аутоиммунное воспаление, но и влиять на центральные механизмы формирования хронической боли. Уменьшение боли в первые недели приема ТОФА четко коррелирует с достижением низкой активности РА через 3 и 6 месяцев, что позволяет рассматривать ранний клинический ответ на ТОФА

в качестве предиктора более отдаленных результатов применения этого препарата. Требуются дальнейшие масштабные контролируемые исследования для изучения взаимосвязи между анальгетическим эффектом ТОФА и его влиянием на прогрессирование РА.

Прозрачность исследования

Статья спонсируется компанией «Пфайзер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лила АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62-79. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62-79 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):1404-1419. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039
- Strand V, Kaine J, Alten R, Wallenstein G, Diehl A, Shi H, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7
- Hiligsmann M, Rademacher S, Kaal KJ, Bansback N, Harrison M. The use of routinely collected patient-reported outcome measures in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):357-366. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.006
- Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042
- Crispino N, Ciccio F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):668-675.
- Seifert O, Baerwald C. Interaction of pain and chronic inflammation. *Z Rheumatol*. 2021;80(3):205-213. doi: 10.1007/s00393-020-00951-8
- Adami G, Gerratana E, Atzeni F, Benini C, Vantaggiato E, Rotta D, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
- Каратеев АЕ, Филатова ЕС, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Лила АМ, и др. Очень ранний клинический ответ при лечении ингибитором янус-киназы тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом: динамика боли и элементов центральной сенситизации. *Современная ревматология*. 2020;14(2):69-75. [Karateev AE, Filatova ES, Pogozheva EYu,
- Amirjanova VN, Nasonov EL, Lila AM, et al. A very early clinical response to treatment with the Janus kinase inhibitor tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: the dynamics of pain and central sensitization elements. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):69-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-69-75
- Жилыев ЕВ, Лукина ГВ, Кольцова ЕН, Шмидт ЕИ, Лыткина КА. К вопросу о клинической значимости прямого обезболивающего эффекта таргетных препаратов у больных ревматоидным артритом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(8):483-486. [Zhilyaev EV, Lukina GV, Koltsova EN, Shmidt EI, Lytkina KA. Clinical significance of the direct analgesic effect of targeted medications in patients with rheumatoid arthritis. *Russian Medical Review*. 2020;4(8):483-486 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-483-486
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Место таргетных синтетических препаратов в лечении ревматических заболеваний: фокус на тофацитиниб. *Медицинский совет*. 2020;(2):83-94. [Karateev DE, Luchikhina EL. The role of targeted synthetic drugs in the treatment of rheumatic diseases: focus on tofacitinib. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):83-94 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-83-94
- Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res*. 2020;13:519-531. doi: 10.2147/JIR.S219586
- Fautrel B, Kirkham B, Pope JE, Takeuchi T, Gaich C, Quebe A, et al. Effect of baricitinib and adalimumab in reducing pain and improving function in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity: Exploratory analyses from RA-BEAM. *J Clin Med*. 2019;8(9):1394. doi: 10.3390/jcm8091394
- Corominas H, Alegre C, Narváez J, Fernández-Cid CM, Torrente-Segarra V, Gómez MR, et al. Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: ACT-AXIS study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e15947. doi: 10.1097/MD.00000000000015947
- Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: Patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(4):592-598. doi: 10.1002/acr.23004

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
 Погожева Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
 Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
 Филатова Е.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
 Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
 Мазуров В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
 Самигуллина Р.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
 Дадалова А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2916>
 Дё А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-8730>
 Чакиева Д.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3964-022X>
 Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
 Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>
 Кольцова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5202-4878>
 Кирюхина Н.А. ORCID:
 Щендригин И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2386-355X>
 Расевич Т.Г. ORCID:
 Давыдова А.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0144-8881>
 Семизарова И.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1393-4059>
 Шафиева И.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0475-8391>
 Башкова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>
 Бобрикова Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5636-3615>
 Муртазалиева Д.А. ORCID:
 Кушнир И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2405-2342>
 Калинина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6056>
 Сальникова Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5206-5357>
 Марусенко И.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5407-2622>
 Семагина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-8134>
 Виноградова И.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
 Кречикова Д.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
 Семченкова М.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1355-2835>
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>