

12. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // Nat Rev Immunol. – 2006. – No.6. – P.772–783.
13. Toussiro E., Streit G., Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases // Curr Med Chem. – 2007. – Vol.14, No.10. – P.1095–1100.

LEVEL OF NICOTINAMIDE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE IN THE BLOOD SERUM OF HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Akhverdyan Yu.R.¹, Zavodovsky B.V.¹, Polyakova Yu.V.¹, Seewordova L.Ye.¹, Zborovskaya I.A.¹

Scientific and Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology (FSBSI “SRI CER”), Volgograd, Russian Federation

The article discusses the problem of osteoarthritis (OA) as part of systemic inflammation. Correlation between the development of systemic inflammation and pro-inflammatory cytokines produced by white adipose tissue is shown. There are some literature data on the role of nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) in the development of OA. The level of Nampt in the serum of healthy subjects and in patients with OA is studied. Correlation between an increased level of Nampt and clinical signs of OA is shown.

Keywords: nicotinamide phosphoribosyltransferase, visfatin, Nampt, adipokines, osteoarthritis.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТОФАЦИТИНИБ В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

А.Р.Бабаева, Е.В.Калинина, К.С.Солоденкова, М.С.Звонаренко

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России», г.Волгоград, Российская Федерация
ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, г.Москва, Российская Федерация

В статье приведены клинические наблюдения по применению инновационного препарата тофацитиниб в лечении пациентов с ревматоидным артритом (РА), резистентным к терапии стандартными болезнь-модифицирующими средствами. Показано, что тофацитиниб (ТОФА) в суточной дозе 10 мг обладает высокой терапевтической эффективностью и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: тофацитиниб, ревматоидный артрит (РА).

Терапия ревматоидного артрита (РА) за последние годы претерпела очень существенные изменения. Это касается как стратегии лечения – ранняя активная терапия, терапия по принципам лечения до достижения цели (Treat to target), так и непосредственно спектра используемых лекарственных средств. К сожалению, широкое практическое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) показало, что они не решают полностью проблему резистентности к терапии. Большинство ГИБП наиболее активно действуют в комбинации с метотрексатом (МТ), в то время как в монотерапии не превосходят его по выраженности клинического эффекта. Кроме того, существует проблема вторичной лекарственной резистентности к биологическим молекулам, которая связана в первую очередь с продукцией антител к препарату (особенно часто к моноклональным антителам –

МАТ) и приводит к потере эффекта на фоне продолжающейся терапии. Исходя из современной стратегии лечения РА, реальным успехом терапии может считаться достижение стойкой клинической ремиссии, или, как минимум стабильно низкой активности болезни. Как считает ряд авторов, в среднем от 40 до 60% больных недостаточно отвечают и на синтетические, и на биологические противоревматические препараты. Кроме того, часть проблем связана с тем, что ГИБП требуют парентерального пути введения (подкожного или внутривенного), что связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также ведет к удорожанию и усложнению процесса лечения. Таким образом, существует потребность в разработке антиревматических лекарственных средств с другими механизмами действия и в иных лекарственных формах [1, 3]

Одним из наиболее интересных направлений терапии РА представляется использование модулирования внутриклеточных сигнальных путей. Если ГИБП воздействуют преимущественно на цитокины, их рецепторы или другие биологически активные молекулы, находящиеся снаружи или на поверхности клеток, то внутриклеточные сигнальные пути связаны с передачей сигнала через цитоплазму клетки к ее ядру. Успешная активация иммунных клеток требует передачи внешних раздражителей через их поверхностные рецепторы. После того, как рецептор соединяется с его лигандом, таким как провоспалительный цитокин, аутоантиген или иммунный комплекс, конформационные изменения приводят к активации внутриклеточных киназ, ферментов, прикрепленных к рецептору. Эти ферменты активируют внутриклеточные молекулы, запуская целый каскад реакций, который приводит к транскрипции генов, кодирующих эффекторные молекулы. Киназы (от греч. *κίνηο* – двигаю, перемещаю) – группа ферментов, относящихся к классу трансфераз; переносят фосфатные группы с аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) на разные субстраты, преимущественно на гидроксильную группу спиртов, углеводов или аминокислот. В случае РА, киназы играют ведущую роль в активации аберрантного иммунного ответа и, следовательно, могут явиться мишенью для лечения. Терапевтический эффект можно получить, используя низкомолекулярные ингибиторы, созданные с учетом особенностей энзимных систем в пероральной форме, а не парентеральной, как в случае с ГИБП. Среди большого числа протеинкиназ при РА за последние годы активно изучались митоген-активированная фосфокиназа p38 (p38 MAPK), селезеночная тирозинкиназа (Syk) и янус-киназы (JAK) [2, 3].

К настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при РА были достигнуты в отношении ингибитора JAK тофацитиниба (CP-690, 550). JAK (янус-киназы, Januskinase, названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны, подобно изображениям древнеримского бога Януса) – одна из разновидностей тирозинкиназ. JAK – это часть внутриклеточной сигнальной системы JAK-STAT, состоящей из янус-киназ и сигнального белка – трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Januskinase – Signal Transducer and Activator of Transcription). Ферменты из группы JAK ассоциированы с рецепторами цитокинов. При соединении цитокина с рецептором янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участи-

ем аденозинтрифосфата (АТФ). Активированные таким образом белки STAT проникают в ядро клетки, где самостоятельно или с участием других белковых факторов индуцируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином. Таким образом, JAK-STAT-система передает информацию от внеклеточных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки. Семейство JAK состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 [2–5]

Тофацитиниб (ТОФА) – низкомолекулярное вещество, пероральный обратимый конкурент АТФ-связывающего сайта JAK, обладает химической структурой, подобной АТФ. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и обладает функциональной специфичностью по сравнению с 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. Обратимость ингибиции JAK является фактором, положительно влияющим на безопасность препарата, так как в эксперименте у животных при глубоком подавлении этого сигнального пути развивалась тяжелая, опасная для жизни патология. Таким образом, ТОФА представляет собой низкомолекулярный препарат для перорального приема (стандартная дозировка составляет 5 мг 2 раза в день, при необходимости возможно применение 10 мг 2 раза в день), который в отличие от обычных синтетических БПВП относится к области таргетной терапии и по своим фармакологическим эффектам во многом сходен с ГИБП, в частности, ряд особенностей механизма действия делает его близким к тоцилизумабу.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата тофацитиниб (яквинус) в открытом несравнительном исследовании у пациентов с ревматоидным артритом, не достигших ремиссии заболевания по критериям EULAR на фоне терапии БПВП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 5 пациентов с ревматоидным артритом, наблюдавшихся у ревматолога в амбулаторных условиях, имевших высокую активность РА по критериям EULAR, на фоне приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Disease activity score 28 (DAS) до начала терапии тофацитинибом составлял от 5,1 до 6,43. Из пяти пациентов РА – четверо были женщинами, один пациент – мужчиной. Средний возраст составил 53±1,2 года. Средняя длительность заболевания –

6,6±4,2 лет. Все пациенты были серопозитивны по наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), четверо были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), одна пациентка была серонегативной по РФ. У 2 испытуемых имела место стадия развернутых клинических проявлений, у 3-х поздняя клиническая стадия ревматоидного артрита, у всех пациентов наблюдались: III рентгенологическая стадия (эрозивная), II функциональный класс заболевания, индекс активности DAS в среднем (до начала терапии) составил – 5,26±2,1. Трое пациенток до начала терапии получали терапию БПВП – метотрексатом в дозе 12,5 мг/нед., одному пациенту БПВП (метотрексат) был отменен ввиду плохой переносимости (повышение уровня трансаминаз более чем в 2,5 раза), ввиду сохраняющейся активности РА, данный пациент до начала терапии тофацитинибом принимал только системные глюкокортикостероиды – метилпреднизолон 4 мг. Кроме того, одна пациентка до начала терапии тофацитинибом принимала лефлуномид в дозе 20 мг в сутки, и в связи с сохраняющейся активностью РА получала 4 мг метилпреднизолона. Всем 5 пациентам испытуемый препарат тофацитиниб был назначен на 3 месяца в дозе 5 мг 2 раза в день перорально. Четверо пациентов получали тофацитиниб в качестве монотерапии, одной больной была назначена комбинация метотрексата 10 мг/нед. и тофацитиниба. Двое пациентов продолжили прием метилпреднизолона в дозе 4 мг в сутки. Все пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартной терапевтической дозе.

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась через 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца терапии тофацитинибом. До назначения испытуемого препарата, всем пациентам было проведено стандартное обследование, исключающее наличие очагов хронической инфекции, в том числе и туберкулезной (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, Диаскин-тест, анализ крови на вирусные гепатиты, ВИЧ). Эффективность терапии тофацитинибом проводилась на основании динамики индекса DAS28, включающего индекс Ричи, ЧПС (число припухших суставов), ООЗБ (общую оценку заболевания больным в мм) и СОЭ (скорости оседания эритроцитов), а также на основании динамики уровней ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ). Оценка безопасности проводили на основании динамики стандартных лабораторных тестов (общего анализа крови, биохимического анализа крови – динамика уровней билирубина, трансаминаз,

креатинина, мочевины, холестерина), общего анализа мочи.

Результаты и обсуждение. Через 1 месяц терапии тофацитинибом у 2-х пациентов с активным РА произошло снижение индекса DAS28 более чем на 1,2. У одной из них индекс DAS28 снизился на 2,18 балла. Еще у одной пациентки через один месяц терапии произошло снижение DAS28 на 0,68. У двух пациентов через месяц терапии не было значимой динамики в активности заболевания. Через 2 месяца терапии тофацитинибом у 4-х пациентов произошло снижение DAS28 более чем на 1,2 (в среднем на 1,6 балла), только у одной пациентки индекс DAS28 снизился менее чем на 1 балл. Через 3 месяца терапии в среднем DAS28 снизился у 5 пациентов на 1,62 балла, причем у 4-х пациентов произошло снижение более чем на 1,2 балла, у одной из них – на 2,39 балла. Только у одной больной снижение DAS28 через 3 месяца терапии составило 1,1, но, следует отметить, что данная пациентка достигла умеренной активности заболевания. Через 3 месяца терапии четверо пациентов из пяти достигли умеренной активности заболевания.

У пациентки, получавшей комбинацию тофацитиниба и метотрексата произошло снижение индекса DAS28 на 1,51, и она также достигла умеренной активности РА. Следует отметить, что один пациент, получавший в качестве дополнительной терапии метилпреднизолон в дозе 4 мг в сутки, через 3 месяца терапии снизил дозу системных глюкокортикостероидов на 2 мг в сутки. Несмотря на то, что никто из пациентов по критериям EULAR не достиг низкой активности РА или ремиссии на фоне терапии тофацитинибом, эффект данного препарата у четверых пациентов можно расценить как хороший, так как произошло снижение индекса DAS28 более чем на 1,2 балла. Возможно, более длительный прием препарата (6 месяцев) приведет к достижению низкой активности или ремиссии заболевания по критериям EULAR. На фоне терапии тофацитинибом отмечалась положительная динамика лабораторных показателей: среднее значение РФ снизилось с 93,3 до 50,4 МЕ/мл, уровень СРБ снизился с 26,4 до 9 мг/л. Ни у одного из пациентов, принимавших участие в исследовании, не было зарегистрировано каких-либо значимых побочных действий тофацитиниба. Переносимость препарата, по оценке пациентов и врача, была хорошей.

Оценку эффективности проводимой терапии проводили также по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 20%50%70%).

Через 1 месяц терапии тофацитинибом отмечалось 20% улучшение у всех пяти пациентов по

числу болезненных суставов (ЧБС), 50% улучшение было у 1 пациента, ни у одного из пациентов через 1 месяц терапии не было 70% улучшения. Через 2 месяца терапии тофацитинибом у всех 5 пациентов было 20% улучшение, у четверых пациентов было 50% улучшение по ЧБС, у 3-х пациентов наблюдалось 70% улучшение счета болезненных суставов. Через 3 месяца терапии все пациенты достигли 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR.

Число припухших суставов уменьшилось на 20% у всех пациентов, принимавших тофацитиниб через 1 месяц терапии, 50% улучшение по ЧПС наблюдалось у 3-х пациентов, 70% улучшения через 1 месяц терапии не было ни у одного из пациентов. Через 2 месяца лечения тофацитинибом 20% и 50% по счету припухших суставов было у всех пациентов, 70% снижения данного индекса не было ни у одного из пациентов. Через 3 месяца терапии у всех пациентов наблюдалось 20%, 50% улучшение, у трех больных ревматоидным артритом было 70% улучшение по счету припухших суставов.

По шкале ВАШ (общей оценки состояния здоровья пациентом в миллиметрах) через 1 месяц терапии у 3-х пациентов наблюдалось 20% улучшение, ни у одного из пациентов не было 50 или 70% улучшения. Через 2 месяца терапии у четверых пациентов было 20% улучшение, также ни у одного из пациентов не было 50 или 70% улучшения. Через 3 месяца терапии у всех больных, принимавших тофацитиниб, наблюдалось 20% улучшение, у 2-х пациентов было 50% улучшение, ни у одного из пациентов не было 70% улучшения.

Выводы.

1. Тофацитиниб оказался эффективным у 4-х из 5 пациентов РА – у данных пациентов индекс DAS28 снизился более чем на 1,2 через 3 месяца терапии.

2. У одной пациентки имело место снижение DAS28 на 1,1, однако, она также достигла умеренной активности заболевания на фоне приема испытываемого препарата.

3. Уже через 1 месяц терапии тофацитинибом было достигнуто снижение индекса DAS28 более чем на 1,2 у 2-х пациентов с активным РА,

у 1 пациентки произошло снижение более чем на 0,6.

4. По критериям EULAR никто из пациентов не достиг ремиссии РА, однако, это можно объяснить коротким курсом приема препарата.

5. На фоне терапии тофацитинибом отмечено снижение таких лабораторных показателей в крови, как ревматоидный фактор и С-реактивный белок.

6. У пациентов, принимавших тофацитиниб в дозе 5 мг 2 раза в день в течение 3-х месяцев, не было зарегистрировано каких-либо значимых побочных явлений, переносимость препарата, по мнению пациентов и врача, была хорошей.

Подводя итог, отметим, что в нашем краткосрочном несравнительном исследовании пероральный тофацитиниб в качестве монотерапии и в комбинации с метотрексатом показал эффективность и хорошую переносимость у взрослых пациентов с РА высокой активности. Для более точного определения места тофацитиниба в лечении РА требуются прямые сравнительные исследования и дальнейший клинический опыт (включая долгосрочные данные по безопасности), а также фармакоэкономические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназ тофацитиниб. Современная ревматология. 2014; 1.
2. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. Научно-практическая ревматология. 2012; 51(2): 66-75.
3. Петров В.И., Черевкова Е.В., Солоденкова К.С., Бабаева А.Р. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012; 1(41): 3-10.
4. Gaujoux-Viala C., Nam J., Ramiro S. [et al.] Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73:510-515.
5. McInnes I.B. [et al.] Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. Ann. Rheum. Dis. 2014 ; 73: 124-131.