



Свобода от инъекций: возможности препарата упадацитиниб при ревматоидном артрите

В настоящее время целью лечения ревматоидного артрита является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Современным методам терапии, позволяющим достичь поставленной цели в клинической практике, в том числе возможностям представителя таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов – ингибитора янус-киназ (JAK) упадацитиниба, был посвящен симпозиум компании «ЭббВи», состоявшийся 25 сентября 2020 г. в рамках V Евразийского конгресса ревматологов с международным участием.

Главные вызовы в терапии ревматоидного артрита сегодня

Как отметил в начале своего выступления профессор ревматологии медицинского факультета Университета Саутгемптона (Великобритания), исполнительный директор Центра клинических исследований Кристофер ЭДВАРДС, за последние тридцать лет подходы к ведению пациентов с ревматоидным артритом значительно изменились. Появились методы ранней диагностики ревматоидного артрита, разработаны надежные инструменты для оценки его активности, внедрена стратегия лечения до достижения цели (treat-to-target). На сегодняшний день установлено, что основная роль в патогенезе ревматоидного артрита отводится активации Т- и В-лимфоцитов, обеспечивающих гуморальный иммунный ответ. Провоспалительные цитокины участвуют в персистенции воспалительного про-

цесса в синовиальной оболочке, деструкции хряща и костной ткани. Аутоиммунное воспаление также приводит к развитию широкого спектра внесуставных органических нарушений. Речь, в частности, идет о поражении сосудов, глаз, нервной системы. Современные препараты способны эффективно контролировать воспаление, предотвращать развитие осложнений и обеспечивать ремиссию заболевания. Основопологающими в лечении и улучшении прогноза ревматоидного артрита являются раннее назначение терапии, оптимальный выбор препаратов и строгий контроль над заболеванием. Так, в исследовании о связи между задержкой оценки состояния пациентов на раннем этапе, частотой деструкции суставов и вероятностью достижения ремиссии без назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) было показано, что отсрочка с оценкой

состояния более чем на 12 недель и назначением терапии ассоциировалась с высокой частотой разрушения суставов и более длительным достижением ремиссии¹. У пациентов с ревматоидным артритом применение ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО-α) было связано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, тогда как прием преднизолона – с повышением, при этом таковое напрямую зависело от дозы². Доказано, что ранний тщательный контроль ревматоидного артрита (стратегия treat-to-target) обуславливает значительно более низкую активность заболевания по сравнению с рутинным наблюдением³. Согласно современным рекомендациям экспертов Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (Asia

¹ Van der Linden M.P.M., le Cessie S., Raza K. et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 12. P. 3537–3546.

² Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 4. P. 576–582.

³ Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9430. P. 263–269.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

Pacific League of Associations for Rheumatology – APLAR), целью терапии ревматоидного артрита является достижение стойкой ремиссии^{4, 5}.

Критерии для оценки достижения ремиссии ревматоидного артрита разрабатываются с 1980-х гг. Сначала применяли критерии ARA (American Rheumatologic Association), позже были разработаны критерии DAS (Disease Activity Index – индекс активности заболевания) и DAS 28, затем SDAI (Simplified Disease Activity Index – упрощенный индекс оценки активности) и CDAI (Clinical Disease Activity Index – клинический индекс оценки активности). В последние годы эксперты ACR и EULAR для оценки ремиссии рекомендуют использовать критерии Boolean. Boolean-ремиссия считается самым строгим вариантом ремиссии. Определяют число болезненных суставов ≤ 1 , припухших суставов ≤ 1 , общую оценку заболевания пациентом, уровень С-реактивного белка (CRP)⁶.

Необходимо отметить, что, согласно данным шведского регистра, более половины пациентов не достигают стойкой ремиссии к шестому месяцу терапии⁷. В ряде случаев находящиеся в состоянии ремиссии по критериям DAS 28, SDAI, CDAI продолжают жаловаться на такие симптомы, как боль, усталость, утренняя скованность⁸.

Актуальность проблемы обуславливает поиск новых эффективных терапевтических опций.

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита используют препараты с разными механизмами действия – это БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6, ингибиторы ФНО- α , анти-CD20 моноклональные антитела, ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов) и таргетные синтетические противовоспалительные препараты (тсБПВП). К последним, в частности, следует отнести ингибиторы янус-киназ (JAK) (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб)⁹.

Ингибиторы JAK занимают особое место среди специфических препаратов, нацеленных на патогенетические звенья ревматоидного артрита. Семейство JAK включает JAK-1, JAK-2, JAK-3 и тирозинкиназу 2 (Tyrosine Kinase 2 – TYK-2). Как известно, JAK-1, JAK-2, JAK-3 и TYK-2 участвуют в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста, в том числе задействованных в патогенезе ревматоидного артрита (ИЛ-6, ИЛ-12, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ и др.).

Назначение ингибиторов JAK рекомендовано пациентам

с ревматоидным артритом в отсутствие эффекта от предыдущей терапии, при неадекватном ответе на метотрексат или плохих прогностических факторах, например вовлеченности многих суставов, высокой или умеренной активности заболевания⁵.

Согласно результатам исследования SELECT-COMPARE, ингибитор JAK упадацитиниб в сочетании с метотрексатом превосходил по эффективности терапию адалимумабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом умеренной и высокой активности в отношении достижения ответа по ACR 50, снижения боли и улучшения физического функционирования на 12-й неделе лечения. Через 72 недели у находившихся на комбинированной терапии упадацитинибом и метотрексатом в отличие от получавших адалимумаб и метотрексат сохранялась положительная динамика симптомов по ACR 20/50/70, достоверное достижение ремиссии по критериям DAS 28, SDAI, CDAI и Boolean¹⁰. Подводя итог, профессор К. Эдвардс подчеркнул, что введение в схему терапии эффективных препаратов из класса ингибиторов JAK позволяет значительно расширить возможности лечения ревматоидного артрита и достигать основной цели терапии – стойкой ремиссии заболевания.

⁴ Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 1. P. 1–25.

⁵ Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 6. P. 685–699.

⁶ Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 3. P. 404–413.

⁷ Einarsson J.T., Willim M., Ernestam S. et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden // Rheumatology. 2019. Vol. 58. № 2. P. 227–236.

⁸ Ishida M., Kuroiwa Y., Yoshida E. et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review // Mod. Rheumatol. 2018. Vol. 28. № 5. P. 789–799.

⁹ McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2328–2337.

¹⁰ Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 11. P. 1454–1462.



V Евразийский конгресс ревматологов с международным участием

Подводя итоги конгресса EULAR – 2020

Продолжил симпозиум президент Евразийской лиги ревматологов, президент общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Евгений Львович НАСОНОВ.

Профессор Е.Л. Насонов прокомментировал итоги конгресса EULAR, состоявшегося в онлайн-формате в июне 2020 г. во Франкфурте.

Одной из актуальных тем конгресса было лечение лиц с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19. Согласно представленным данным, использование метотрексата и ГИБП, ингибиторов JAK у пациентов с воспалительными заболеваниями не увеличивало риск тяжелого течения COVID-19. Поэтому в период пандемии коронавирусной инфекции пациенты ревматологического профиля должны продолжать такое лечение¹¹.

Кроме того, на конгрессе EULAR были представлены обобщенные данные о диагностике и лечении ревматических заболеваний на современном этапе.

Так, в исследовании TICOSPA оценивали потенциальное пре-

имущество стратегии treat-to-target перед обычным лечением при аксиальном спондилоартрите. Доказано, что строгий контроль фармакотерапии и таргетная терапия позволили снизить активность заболевания¹².

В крупном наблюдательном исследовании было установлено, что частота реактивации *Herpes Zoster* у пациентов с ревматоидным артритом в два раза выше, чем в популяции. Реактивация *Herpes Zoster* отражает дефекты клеточного иммунитета, которые могут быть связаны с возрастом и иммуносупрессией¹³.

Предшествующие операции на суставах, применение глюкокортикостероидов (ГКС) достоверно связаны с реактивацией вируса герпеса при ревматоидном артрите¹⁴. Анализ данных регистра RABBIT позволил определить факторы риска развития *Herpes Zoster* на фоне лечения ревматических заболеваний. Среди них значимыми признаны терапия ГКС и пожилой возраст. Увеличение риска развития герпесвирусной инфекции ассоциировалось также с лечением ингибиторами JAK, ингибиторами ФНО- α , анти-В-клеточной терапией, модуляторами клеточной ко-стимуляции и ингибиторами ИЛ-6. Эти данные свидетельствуют о необходимости введения в календарь вакцинации пациентов с ревматоидным артритом прививки против *Herpes Zoster*¹⁵.

Результаты пяти рандомизированных клинических исследований фазы III SELECT (EARLY, NEXT, MONOTHERAPY, COMPARE, BEYOND) по оценке риска развития тяжелых инфекций у больных ревматоидным артритом на фоне разных видов терапии¹⁶, в частности у получавших упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг, у пациентов, не получавших метотрексат, которым впервые была назначена монотерапия метотрексатом (EARLY), у резистентных к метотрексату, получавших метотрексат в комбинации с адалимумабом (COMPARE), позволили сделать следующие выводы. Частота инфекционных осложнений повышалась на фоне лечения упадацитинибом в дозе 30 мг по сравнению с дозой 15 мг. Частота развития инфекций на фоне применения упадацитиниба в дозе 15 мг оказалась аналогичной таковой при лечении адалимумабом и метотрексатом. Кроме того, при использовании упадацитиниба в любой дозе по сравнению с применением адалимумаба и метотрексата наблюдалось увеличение частоты развития инфекции, вызванной *Herpes Zoster*, хотя при дозе упадацитиниба 15 мг таковая была ниже. Факторами риска развития тяжелых инфекций на фоне лечения упадацитинибом признаны возраст старше 75 лет и курение. Интерес также представляет анализ данных шведского регистра в отношении факторов риска развития тромбозов и тромбоемболий при ревматоидном артрите,

¹¹ Isaacs J.D., Burmester G.R. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 8. P. 991–993.

¹² Moltó A., López-Medina C., Van den Bosch F. et al. THU0370. Cluster-randomized pragmatic clinical trial evaluating the potential benefit of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: the results of the Ticospa trial // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/417.1.

¹³ Kennedy P.G.E., Gershon A.A. Clinical features of Varicella-Zoster virus infection // Viruses. 2018. Vol. 10. № 11. P. 609.

¹⁴ Veetil B.M.A., Myasoedova E., Matteson E.L. et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Vol. 65. № 6. P. 854–861.

¹⁵ Strangfeld A., Redeker L., Kekow J. et al. OP0238. Risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis under biological, targeted synthetic, and conventional synthetic dmard treatment // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/150.2.

¹⁶ Winthrop K., Calabrese L., Van den Bosch F. et al. FRI0141. Characterization of serious infections with upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/654.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

связи между развитием данных явлений и активностью заболевания. Эта проблема особенно актуальна в период пандемии COVID-19, поскольку у таких пациентов отмечается высокая частота венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий. Выявлено, что у больных ревматоидным артритом часто наблюдались факторы риска развития тромбоза глубоких вен и легочной эмболии¹⁷.

Дополнительным фактором риска может быть неконтролируемое воспаление¹⁸.

По некоторым данным, прием ингибиторов JAK также может способствовать увеличению риска венозных тромбозов¹⁹.

Вероятность развития венозных тромбозов коррелирует с активностью ревматоидного артрита²⁰. Согласно данным другого регистра, ингибиторы ФНО-α снижают риск развития тромбоза у больных ревматоидным артритом.

«Эти данные носят предварительный характер и нуждаются в подтверждении в других исследованиях», – подчеркнул профессор Е.Л. Насонов.

Активность ревматоидного артрита как мощного фактора риска развития венозных тромбозов доказана и российскими учеными²¹.

Далее профессор Е.Л. Насонов отметил, что в настоящее время большой интерес ревматологов вызывают вопросы развития интерстициального заболевания

легких при ревматоидном артрите. Считается, что у данных больных это вторая по значимости коморбидность после сердечно-сосудистой. Появление антифиброзных препаратов для лечения интерстициального заболевания легких в общей популяции может быть значимым и для пациентов с ревматоидным артритом.

По данным, обобщенным и представленным на конгрессе EULAR, корреляция между применением метотрексата и развитием интерстициального заболевания легких отсутствует²². Более того, выдвинуто мнение, что метотрексат может обладать антифибротической активностью.

Конечно, в этом контексте было бы крайне важно узнать, влияет ли лечение ингибиторами JAK на развитие и прогрессирование интерстициального заболевания легких, тем более что есть предварительные данные об их антифибротическом эффекте.

На конгрессе EULAR и ACR были представлены данные о протеомике ингибиторов JAK, в частности упадацитиниба. В рамках исследований SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND просмотрено большое количество транскриптов РНК различных провоспалительных медиаторов. Получены данные о базовых корреляциях между хемокинами и ИЛ-6 и активностью ревматоидного артрита²³.

Результаты исследований продемонстрировали, что упада-

цитиниб подавляет экспрессию целого ряда патогенетически значимых провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-15, интерфероны, ГМ-КСФ. Анализ дифференцированной экспрессии 37 белков свидетельствует о том, что лечение пациентов с ревматоидным артритом с использованием упадацитиниба приводит к нормализации доминантных сигнальных путей, зависимых и независимых от сигнализации JAK. Отмечена нормализация последующих сигнальных путей, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита, таких как поведение лейкоцитов, Т-клеточный и воспалительный ответ. Снижение активности ряда провоспалительных цитокинов на фоне приема упадацитиниба коррелирует с положительной динамикой показателей DAS 28 и скорости оседания эритроцитов, что свидетельствует о связи между механизмом действия упадацитиниба и снижением активации макрофагов.

Таким образом, благодаря таргетному воздействию ингибиторы JAK, в частности упадацитиниб, являются перспективным классом препаратов для лечения ревматоидного артрита. Не следует забывать о необходимости персонализированного подхода к ведению пациентов, выборе препаратов, наиболее эффективных и безопасных для конкретного пациента, констатировал докладчик.

¹⁷ Chung W.S., Peng C.L., Lin C.L. et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 10. P. 1774–1780.

¹⁸ Xu J., Lupu F., Esmen C.T. Inflammation, innate immunity and blood coagulation // Hamostaseologie. 2010. Vol. 30. № 1. P. 5–6, 8–9.

¹⁹ Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 6. P. 760–770.

²⁰ Molander V., Bower H., Asklung J. Does the risk of venous thromboembolism vary with disease activity in rheumatoid arthritis? // EULAR. 2020. Abstr. OP0034.

²¹ Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В. и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 6. С. 692–696.

²² Juge P.A., Lee J.S., Lau J. et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease // EULAR. 2020. Abstr. OP0036.

²³ Sornasse T., Sokolove J., McInnes I. et al. Treatment with upadacitinib results in the normalization of key pathobiologic pathways in patients with rheumatoid arthritis // <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.

**Резистентность к терапии при ревматоидном артрите:
анализ причин и путей преодоления**

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), главный научный консультант СЗГМУ им. И.И. Мечникова, первый вице-президент общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный ревматолог Северо-Западного федерального округа и Ленинградской области, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ отметил, что в последние годы распространенность ревматических заболеваний в Российской Федерации увеличилась²⁴. Высокая заболеваемость ревматоидным артритом, сложность патогенетических механизмов и тяжесть течения делают его терапию серьезной задачей не только для ревматологов, но и для специалистов смежных областей. Несмотря на успехи современной фармакологии, многие па-

циенты не отвечают на лечение. Известно, что неэффективность терапии может быть как первичной, так и вторичной. Показателями первичной неэффективности являются отсутствие ответа через три месяца, а также недостижение целевых значений через шесть месяцев. Вторичная неэффективность характеризуется наличием рецидивов в период поддерживающей терапии. В связи с этим интересным представляется опрос ревматологов из 33 стран, в том числе из России, подготовленный по инициативе EULAR, в отношении характеристик рефрактерного ревматоидного артрита. Большая часть ревматологов считает, что рефрактерный ревматоидный артрит определяется по DAS 28 более 3,2 балла и при признаках воспаления²⁵. Кроме того, участники опроса давали определение рефрактерного ревматоидного артрита, связанного с предшествующей терапией. По мнению большинства, отсутствие эффекта при назначении более двух БПВП и более двух или трех ГИБП позволяет утверждать о рефрактерном ревматоидном артрите.

В настоящее время опубликовано несколько исследований по оценке ответа пациентов на лечение ГИБП с разными механизмами действия через 6–12 месяцев. Так, в клиническом исследовании ATTRACT анализировали эффективность инфликсимаба, в DEO 19 – адалимумаба, в RADIATE – тоцилизумаба, REFLEX – ритуксимаба, ATTAIn – абатацепта. Обобщенные данные свидетельствуют, что менее 50% пациентов с ревматоидным артритом отвечают на лечение по ACR 20^{26–30}. Далее профессор В.И. Мазуров акцентировал внимание участников симпозиума на факторах, которые ассоциируются с недостаточным ответом на лечение. Среди них наиболее значимыми являются коморбидные состояния, в частности ожирение, и курение. Как известно, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет в значительной степени ухудшают течение не только хронических воспалительных заболеваний, но и инфекций, которые развиваются на фоне иммуновоспалительного процесса. Согласно результатам исследований, серонегативность также связана с более низким ответом на лечение противоревматическими препаратами³¹.

²⁴ Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 32–39.

²⁵ Roodenrijs N.M.T., de Hair M.J.H., van der Goes M.C. et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 12. P. 1705–1709.

²⁶ Maini R., Clair E.W.St., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT study group // Lancet. 1999. Vol. 354. № 9194. P. 1932–1939.

²⁷ Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 4. P. 253–259.

²⁸ Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. № 11. P. 1516–1523.

²⁹ Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 9. P. 2793–2806.

³⁰ Genovese M.C., Becker J.-C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 11. P. 1114–1123.

³¹ Pope J.E., Movahedi M., Rampakakis E. et al. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI) // RMD Open. 2018. Vol. 4. № 2. P. e000738.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

На эффективность терапии влияет и длительность интервалов между приемами пациентов¹. Высокая частота обострений отмечается у пациентов с плохой приверженностью к приему противоревматических препаратов².

Среди предикторов отмены лечения первым ингибитором ФНО- α в течение первого года указывают курение, внесуставные проявления и болевой синдром. Эти же причины связывают с недостаточной эффективностью проводимой терапии³³.

На сегодняшний день в ряде исследований рассматривается возможность перевода пациентов с ГИБП на ингибиторы JAK, при неэффективности первых. Так, в исследовании SELECT-BEYOND были включены больные ревматоидным артритом умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на терапию ГИБП. Показано, что назначение упадацитиниба (РАНВЭК) в дозе 15 мг/сут в комбинации с БПВП позволяло достигать ответа по ACR 20/50/70 уже на первой неделе лечения (рис. 1)³⁴.

Терапия упадацитинибом в сочетании с БПВП оказалась более эффективной, чем прием плацебо в комбинации с БПВП. Превосходящий терапевтический ответ на 12-й и 24-й неделях наблюдался у значительно большей доли пациентов, получавших упадацитиниб. К 24-й неделе в группе терапии упадацитинибом и БПВП отмечался достоверно более значимый результат в отношении частоты достижения клинической ремиссии (DAS 28 CRP

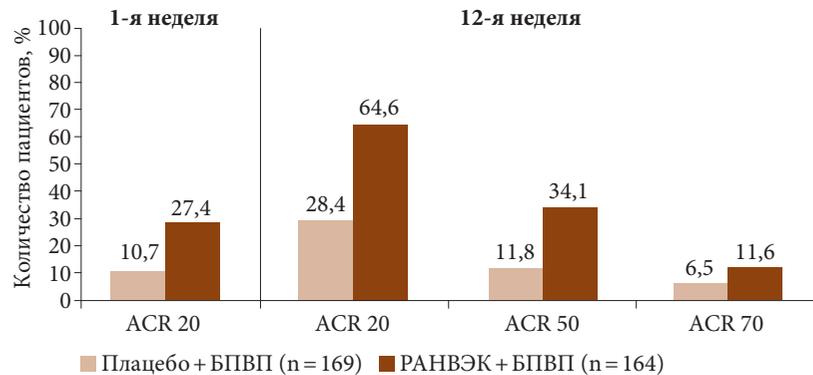


Рис. 1. Эффект упадацитиниба в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности в отношении достижения ответа на терапию (исследование SELECT-BEYOND)

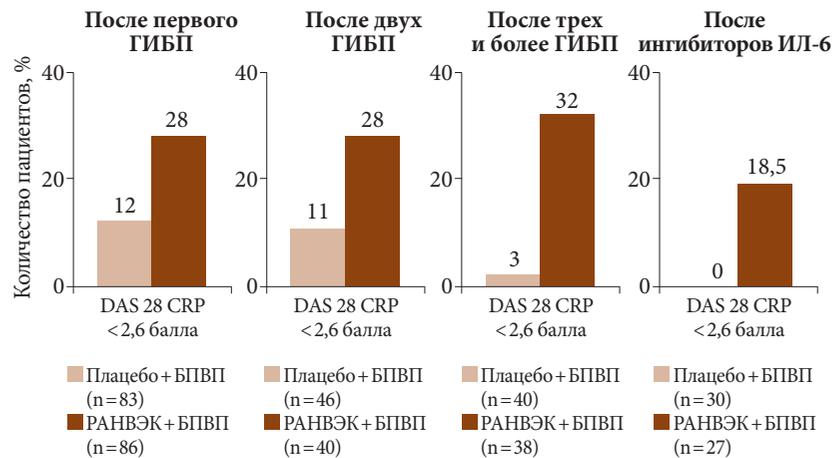


Рис. 2. Эффект упадацитиниба в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности в отношении достижения клинической ремиссии (исследование SELECT-BEYOND)

менее 2,6 балла), причем независимо от предшествующего применения ГИБП с разными механизмами действия и их количества (рис. 2).

Дизайн многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III SELECT-CHOICE предполагал сравнение эффективности комбинаций «упа-

дацитиниб + БПВП» и «абатацепт + БПВП» у пациентов с ревматоидным артритом и недостаточным ответом на ГИБП. На 12-й неделе измерение первичной конечной точки (изменение по DAS 28 CRP относительно исходного уровня) свидетельствовало о не меньшей эффективности упадацитиниба в дозе 15 мг/сут по сравнению

³² Contreras-Yáñez I., De León S.P., Cabiedes J. et al. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs // Am. J. Med. Sci. 2010. Vol. 340. № 4. P. 282–290.

³³ McWilliams D.F., Walsh D.A. Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor- α -inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics register // BMC Musculoskelet. Disord. 2016. Vol. 17. P. 337.

³⁴ Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2513–2524.



V Евразийский конгресс ревматологов с международным участием

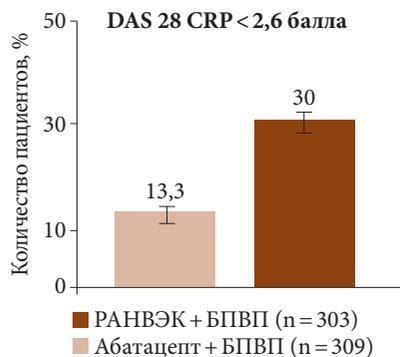


Рис. 3. Сравнение эффекта упадацитиниба в комбинации с БПВП и абатацепта в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом в отношении достижения клинической ремиссии по DAS 28 CRP через 12 недель (исследование SELECT-CHOICE)

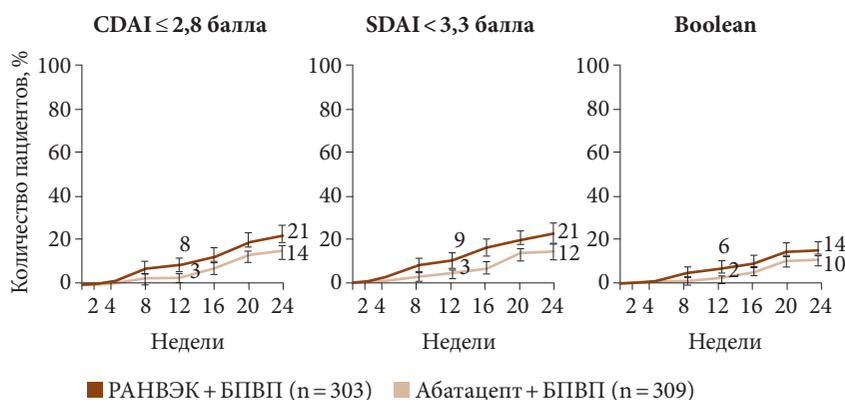


Рис. 4. Сравнение эффекта упадацитиниба в комбинации с БПВП и абатацепта в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом в отношении достижения клинической ремиссии по CDAI, SDAI и Boolean через 12 недель (исследование SELECT-CHOICE)

с эффективностью абатацепта. Доля достигших ремиссии по DAS 28 CRP, CDAI и SDAI и Boolean была выше среди получавших упадацитиниб (РАНВЭК) (рис. 3 и 4)³⁵.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы III SELECT-COMPARE сравнивали эффективность упадацитиниба с плацебо и адалимумабом на фоне терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом с недостаточным ответом на предшествующую

терапию. Дизайн исследования предполагал переход на терапию спасения. В отсутствие ответа с 14-й по 26-ю неделю пациентов переключали на другой активный препарат. Получавших плацебо и адалимумаб переводили на упадацитиниб, принимавших упадацитиниб – на адалимумаб¹⁰.

Субанализ результатов исследования SELECT-COMPARE продемонстрировал, что при недостаточном терапевтическом ответе на ингибитор JAK и мето-

трексат переключение на ГИБП адалимумаб повышало эффективность лечения без изменения безопасности³⁶.

В заключение профессор В.И. Мазуров отметил, что упадацитиниб является новым методом лечения пациентов с ревматоидным артритом. Современные данные свидетельствуют о возможности применения ингибиторов JAK в терапии ревматоидного артрита при неэффективности генно-инженерной биологической терапии.

Первый опыт применения упадацитиниба в реальной клинической практике

Практический руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова, к.м.н. Рузанна Рамиловна САМИГУЛЛИНА рассказала о первом опыте применения упадацитиниба в российской клинической практике.

Результаты исследований клинической программы SELECT позволили сделать вывод, что терапия упадацитинибом (РАНВЭК) ассоциируется с достоверно более высокой частотой ремиссии по всем основным индексам, включая Boolean, чем применение адалимумаба в сочетании с метотрексатом.

Результаты исследований клинической программы SELECT позволили сделать вывод, что терапия упадацитинибом (РАНВЭК) ассоциируется с достоверно более высокой частотой ремиссии по всем основным индексам

³⁵ Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A. et al. SAT0151. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-CHOICE): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1015.

³⁶ Genovese M.C., Fleischmann R., Blanco R. et al. OP0029. Switching between the JAK1-selective inhibitor-upadacitinib and adalimumab following initial non-response: clinical and functional outcomes among rheumatoid arthritis patients // https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/83.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

Оценка эффективности четырехнедельной терапии препаратом РАНВЭК у пациентов с длительным и высокоактивным ревматоидным артритом (по данным Центра терапии ГИБП клиники им. Э.Э. Эйхвальда)

Предшествующая терапия	Терапия РАНВЭК (количество пациентов)	Число болезненных суставов		Число припухших суставов		Боль по ВАШ, балл	
		исходно	через месяц	исходно	через месяц	исходно	через месяц
Ритуксимаб	В комбинации с БПВП (n=6) Монотерапия (n=2)	5 (2–8)	2	4 (2–6)	3	6	3
Инфликсимаб	В комбинации с БПВП (n=1) Монотерапия (n=1)	12	10	5	4	7	3
Абатацепт	В комбинации с БПВП (n=1)	5	3	3	1	7	5

Упадацитиниб продемонстрировал неизменную частоту в обеспечении ремиссии независимо от предшествующей терапии БПВП, метотрексатом, ГИБП. Он оказался эффективным как в комбинации с метотрексатом, так и в виде монотерапии. В рамках исследований на фоне терапии упадацитинибом отмечено нарастание уровня ремиссии со второй недели с сохранением в течение года^{34, 37, 38}.

В связи со сказанным особый интерес могут представлять данные отечественной клинической практики. Так, в Центре терапии ГИБП клиники им. Э.Э. Эйхвальда под наблюдением находилось 11 пациентов с ревматоидным артритом, которые ранее уже получали ГИБП и БПВП. Им была назначена терапия препаратом РАНВЭК в комбинации с БПВП или в виде монотерапии. Это лица старшего возраста (63–70 лет) с длительным течением и высокой активностью ревматоидного артрита. Восемь из них ранее получали ритуксимаб, двое – инфликсимаб. У одной пациентки в анамнезе неэффективность абатацепта.

Среди сопутствующих заболеваний превалировала арте-

риальная гипертензия (у двух пациентов).

Длительность ревматоидного артрита – от четырех до 36 лет. Активность заболевания по DAS 28 CRP признана умеренной и высокой. Выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – в среднем семь баллов.

Через месяц на фоне применения препарата РАНВЭК у всех пациентов уменьшилось количество болезненных и припухших суставов, независимо от предшествующей терапии (таблица). Все больные отметили уменьшение боли по ВАШ. Так, у пациентов, ранее получавших ритуксимаб и инфликсимаб, на фоне комбинированной терапии РАНВЭК и БПВП и монотерапии РАНВЭК выраженность боли по ВАШ снизилась до трех баллов. Пациентка, ранее получавшая абатацепт, к четвертой неделе терапии препаратом РАНВЭК полностью прекратила прием нестероидных противовоспалительных препаратов. При этом боль снизилась на 30%.

По словам Р.Р. Самигуллиной, в течение первого месяца использования упадацитиниба серьезные нежелательные явления отсутствовали.

Переносимость терапии РАНВЭК была удовлетворительной. Профиль безопасности был таким же.

Оценка активности заболевания по DAS 28 CRP запланирована через три месяца терапии. Тогда же будет дана оценка профиля безопасности.

Заключение

Ингибиторы JAK воздействуют на эффекты провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе ревматоидного артрита.

В настоящее время ингибиторы JAK включены в международные рекомендации по лечению ревматоидного артрита.

Представитель ингибиторов JAK упадацитиниб продемонстрировал высокую эффективность как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с метотрексатом и БПВП.

В ряде масштабных рандомизированных клинических исследований показана эффективность упадацитиниба в достижении ремиссии и замедлении рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита, уменьшении боли и улучшении качества жизни пациентов. ☺

³⁷ Radner H., Smolen J.S., Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 1. P. R56.

³⁸ Burmester G.R., Kremer J.M., den Bosch F.V. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2503–2512.