

А.Р. БАБАЕВА¹, д.м.н., профессор, Е.В. КАЛИНИНА¹, к.м.н., Д.Е. КАРАТЕЕВ², д.м.н.

¹ Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

² Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

ТОФАЦИТИНИБ В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА:

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

В статье проведен анализ эффективности тофацитиниба у больных с резистентным ревматоидным артритом. Тофацитиниб был применен у 15 пациентов с активным РА в развернутой стадии с неэффективностью предшествующей терапии базисными противоревматическими препаратами, в т. ч. при их применении в комбинации. Результат оценивали через 3 и 6 мес. Снижение активности заболевания, соответствующее ACR 20, наблюдалось у 93,33% пациентов уже через 3 мес. терапии, что свидетельствует о высокой эффективности препарата для лечения рефрактерного РА. Было также отмечено снижение сывороточного уровня РФ. У 7 (63%) из 11 серопозитивных больных произошло значимое снижение РФ, причем более чем у трети серопозитивных больных наблюдалось 50%-ное снижение уровня РФ, а у 2 (18%) пациентов была достигнута отрицательная сероконверсия.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, анализ эффективности лечения, генно-инженерные биологические препараты.

A.R. BABAEVA¹, MD, Prof., E.V. KALININA¹, PhD in Medicine, D.E. KARATEEV², MD

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, intermediate course of internal medicine, Volgograd,

² Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

TOFACITINIB IN BASELINE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: OWN CLINICAL EXPERIENCE

This article presents the clinical data regarding the use of the novel drug tofacitinib (TOFA) in the treatment of rheumatoid arthritis, resistant to conventional disease-modifying therapy. It was shown, that TOFA in total dose 10 mg t/d has a high efficacy and safety. After 6 month course of TOFA treatment as monotherapy in 7 pts and as combination with methotrexate or leflunomide in 8 pts significant decrease of RA activity according to DAS28, CDAI, SDAI and RAPID scores was revealed. Positive dynamics of clinical data was associated with decreased levels of immune markers: C-reactive protein and rheumatoid factor, two persons became seronegative. No one serious side-effect was registered. On the basis of clinical data we can recommend using TOFA in RA in cases of insufficient efficacy of conventional DMARDs or if they are contraindicated.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, treatment effectiveness analysis, genetically engineered biological agents.

Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время остается одной из наиболее значительных медицинских и социальных проблем. Количество заболевших велико в разных популяциях, в т. ч. и среди трудоспособного населения. Это заболевание характеризуется тяжестью суставного процесса, приводящего к стойкой потере трудоспособности, а также множественными системными проявлениями. Ключевым элементом патологического процесса является синовиальная оболочка сустава, воспаление и пролиферация которой с формированием паннуса рассматриваются как важнейшие механизмы разрушения суставного хряща и подлежащей кости. Неконтролируемая пролиферация синовиоцитов говорит об определенной аналогии между РА и онкопроцессом и является одним из оснований для применения цитотоксических иммунодепрессантов, таких как метотрексат, в качестве базисной терапии РА. Тем не менее, несмотря на достаточно агрессивную терапию с применением комбинированной иммунодепрессивной терапии, достижение значимого эффекта возможно лишь у части пациентов. Так, по данным зарубежных специали-

стов, краткие эпизоды ремиссии на протяжении 2 лет зарегистрированы только у 45% пациентов, тогда как длительная ремиссия достижима не более чем у 14% пациентов, получающих адекватную терапию РА [1].

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat to target – T2T) предусматривает достижение ремиссии, если это возможно, или низкой активности заболевания с обязательным применением синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и при необходимости биологических агентов. «Золотым стандартом» начала терапии РА является метотрексат. При неэффективности монотерапии метотрексатом либо его комбинации с другими базисными препаратами показано применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) антицитокинового действия (ингибиторы ФНО-альфа, ингибиторы ИЛ-6 и др.) или модуляторов активности иммунокомпетентных клеток (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов) [2]. Следует подчеркнуть, что в начальной терапии РА предпочтение отдается синтетическим БПВП не только из-за более низкой

стоимости, но и в связи с другими их особенностями, такими как низкий антигенный потенциал, т. к. они не являются белковыми молекулами. Несмотря на достаточный большой спектр препаратов, применяемых для лечения РА, в повседневной клинической практике возникают серьезные трудности при реализации стратегии «Т2Т», что в значительной степени связано с плохой переносимостью рекомендованных доз стандартных БПВП, противопоказаниями к их применению, а также развитием серьезных побочных явлений.

Наиболее частыми причинами, ограничивающими длительное применение ГИБП, являются вторичная неэффективность, в т. ч. связанная с иммуногенностью препаратов, и серьезные нежелательные явления.

Биологические препараты, особенно имеющие строение моноклональных антител (МАТ), способны индуцировать продукцию специфических антилекарственных антител, не только снижающих эффективность ГИБП, но и приводящих к развитию вторичных иммунопатологических феноменов, включая развитие анафилактических реакций [3].

Раскрытие ключевых механизмов иммунопатогенеза РА дает основание для новых подходов к фармакотерапии этого заболевания [4]. В настоящее время доказана роль внутриклеточных сигнальных систем, в частности системы JAK-STAT, в активации иммунокомпетентных клеток в ответ на различные внеклеточные агенты. Как известно, система JAK-STAT обеспечивает передачу информации от рецепторов к ядру клетки и тем самым влияет на транскрипцию ДНК. JAK-STAT – это сигнальный комплекс, состоящий из янус-киназ (они получили такое название благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов, обращенных в разные стороны – подобно изображению древнеримского бога Януса) и сигнального белка – трансдуктора и активатора транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Семейство JAK относится к группе тирозинкиназ и состоит из 4 белков: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, обладающих ферментативной активностью и ассоциированных с рецепторами цитокинов. Основная функция JAK заключается в передаче сигналов от различных медиаторов, в частности от интерферона и цитокинов (IL6), и в обеспечении ответа на эти сигналы соответствующих клеток-мишеней. При взаимодействии цитокина и рецептора к данному цитокину янус-киназы фосфорилируют сигнальные молекулы STAT с участием аденозинтрифосфата (АТФ). Процесс фосфорилирования приводит к активации белков STAT, которые проникают в ядро клетки и индуцируют транскрипцию тех генов, экспрессия которых регулируется данным цитокином. Таким образом, система JAK-STAT передает стимулирующий сигнал через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре клетки, тем самым обеспечивая функциональную активацию клетки-эффектора.

Следует подчеркнуть, что роль системы JAK-STAT в патогенезе целого ряда патологических процессов, в т. ч. при ревматических и онкологических заболеваниях, вполне доказана. В связи с этим перспективным направ-

лением коррекции иммунопатологических нарушений и неконтролируемой клеточной пролиферации стало применение ингибиторов тирозинкиназы в онкологии, а также поиск новых антиревматических препаратов среди ингибиторов JAK.

К таким препаратам относится тофацитиниб (торговое наименование – Яквинус™). Тофацитиниб (ТОФА) обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и тем самым обеспечивает прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы: сигнал, подаваемый цитокином, не передается в ядро клетки, и биологические эффекты цитокина не реализуются [5, 6]. В марте 2013 г. ТОФА стал первым ингибитором JAK, получившим разрешение Минздрава России для применения у пациентов с РА умеренной и тяжелой степенью активности после неэффективности или при непереносимости стандартных базисных средств, включая метотрексат, который может применяться как в комбинированной, так и в качестве монотерапии.

По данным международных рандомизированных клинических исследований получены убедительные доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости ТОФА у больных РА [7–9]. Эти результаты послужили основанием для включения ТОФА в международные и национальные клинические рекомендации в качестве препарата 2–3-й линии [2, 3, 5]. При этом нет единого мнения по вопросу, следует ли рассматривать его как альтернативу ГИБП и как его лучше применять: до лечения ГИБП (во 2-й линии) или только после того, как ГИБП оказались недостаточно эффективными (в 3-й линии).

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, стратегия «Лечение до достижения цели» (Treat to target) предусматривает достижение ремиссии, если это возможно, или низкой активности заболевания с обязательным применением синтетических базисных противовоспалительных препаратов и при необходимости биологических агентов

Наши собственные данные, полученные в результате клинического наблюдения по применению тофацитиниба у 5 пациентов РА с неудовлетворительным ответом на стандартную терапию БПВП, подтверждают эффективность этого препарата [10].

В настоящее время в России закончено 6-месячное многоцентровое клиническое открытое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении больных РА с недостаточным ответом на метотрексат и другие БПВП, а также ГИБП. В рамках этого исследования в клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета получен клинический опыт по применению ТОФА в лечении еще 10 пациентов РА, резистентных к стандартной терапии.

Целью нашего анализа явилась оценка эффективности и безопасности ТОФА у пациентов с РА, не достигших низкой активности либо ремиссии по критериям EULAR

под воздействием синтетических болезнь-модифицирующих препаратов либо биологических агентов.

Под наблюдением находилось всего 15 пациентов с достоверным диагнозом РА (критерии ACR-1987, EULAR-2010). Из них 5 больных получали ТОФА в клинической практике и 10 пациентов входили в многоцентровое открытое клиническое исследование IV фазы. Среди включенных в настоящий ретроспективный анализ пациентов было 12 женщин и трое мужчин в возрасте от 31 до 64 лет (средний возраст 51,67 года). У пациентов имела место развернутая (у 3 пациентов) либо поздняя (у 12 пациентов) клиническая стадия эрозивного артрита с преимущественным поражением мелких суставов кистей, рентгенологическая стадия не ниже 3-й. Серопозитивный вариант РА диагностирован у 11 пациентов, серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) вариант РА имел место у 4 пациентов. Все пациенты были серопозитивны по АЦЦП – антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Степень активности заболевания по индексу DAS28 варьировала от 4,71 до 6,65 балла (среднее значение $5,74 \pm 2,1$ балла), причем у 13 пациентов она соответствовала уровню высокой активности (индекс DAS28 > 5,1) и лишь у 2 человек индекс DAS28 был менее 5,1 балла (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристика пациентов	N = 15
Женщины, n (%)	12 (80%)
Средний возраст (годы)	51,67
РА развернутый	3 (20%)
РА поздний	12 (80%)
РФ (+)	11 (73,3%)
АЦЦП (+)	15 (100%)
DAS28-4 (COЭ)	$5,74 \pm 2,1$
DAS28-4 (COЭ) > 5,1	13 (86,67%)

Все пациенты до назначения ТОФА получали стандартную противоревматическую терапию, которая не была достаточно эффективной. Основная часть больных (13 человек) получала метотрексат в дозе от 10 до 15 мг в неделю, при этом у троих пациентов в анамнезе были курсы комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином либо метотрексатом и лефлуномидом. Двое пациентов получали базисную терапию лефлуномидом в дозе 20 мг/сут. Одна пациентка, наряду со стандартной терапией, получала ранее лечение ритуксимабом (2 г на курс). Следует отметить, что 6 пациентов, наряду с эпизодическим применением НПВП, получали плановую терапию метилпреднизолоном в суточной дозе 4–8 мг в связи с высокой активностью заболевания и недостаточным эффектом базисных средств (табл. 2).

Таблица 2. Предшествующая терапия

Предшествующая терапия	Пациенты (N = 15)
ГИБП (ритуксимаб)	1 (6,6%)
Комбинация БПВП (в анамнезе)	3 (20%)
Лефлуномид	2 (13,3%)
Метотрексат	13 (86,6%)
ГКС	6 (40%)

В связи с сохраняющейся активностью заболевания всем пациентам был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день (суточная доза 10 мг). Сопутствующая базисная терапия была следующей: 7 пациентов получали ТОФА без других болезнь-модифицирующих средств (в режиме монотерапии), 7 пациентов получали комбинацию ТОФА и метотрексата в дозе 12,5–15 мг/нед., 1 пациентка получала комбинацию ТОФА и лефлуномида 20 мг/сут. Что касается других противовоспалительных средств, то у 5 пациентов имел место прием НПВП «по требованию», а 5 пациентов продолжили прием метилпреднизолона – от 4 до 8 мг/сут (табл. 3).

Анализ проводился с учетом терапии ТОФА в течение 6 мес: ежемесячный мониторинг эффективности и безопасности использованной схемы лечения.

Перед назначением тофацитиниба всем пациентам было проведено стандартное обследование для исключения туберкулеза и латентной вирусной инфекции (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту, Диаскинтест, маркеры вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции).

Эффективность терапии ТОФА оценивали на основании динамики клинических и лабораторных показателей, отражающих активность РА: динамику индекса DAS28-4 (COЭ), критерии ACR 20/50/70. Кроме того, для более точного анализа динамики суставного синдрома и признаков активности мы использовали индексы CDAI, SDAI, RAPID3, которые в последнее время рекомендованы как наиболее простые и адекватные способы оценки эффективности лечения. Наряду с этим, мы учитывали динамику общепринятых иммунологических показателей – С-реактивного белка (СРБ) и РФ, которые являются основными

Таблица 3. Сопутствующая терапия при назначении тофацитиниба

Сопутствующая терапия	Тофацитиниб в дозе 5 мг, 2 раза в сутки (N = 15)
Монотерапия ТОФА	7 (46,6%)
Комбинация с МТХ	7 (46,6%)
Комбинация с ЛФ	1 (6,6%)
НПВП по требованию	5 (33,3%)
ГКС	5 (33,3%)

маркерами клинко-иммунологической активности ревматоидного процесса.

Оценку безопасности терапии с включением ТОФА проводили путем регистрации возможных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, а также на основании динамики стандартных лабораторных тестов (развернутого общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови – уровень билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, холестерина).

В настоящее время в России закончено 6-месячное многоцентровое клиническое открытое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении больных РА с недостаточным ответом на метотрексат и другие БВП, а также ГИБП

Мониторинг клинических и лабораторных показателей проводился с анализом исходных параметров и их динамики через 3 и 6 мес. На каждого пациента была заполнена индивидуальная регистрационная карта, отражающая повизитный учет всех анализируемых показателей. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием параметрических методов для показателей, соответствующих нормальному распределению. В отсутствие нормального распределения мы применяли методы непараметрического анализа. Достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента либо критерия Вилкоксона. Наряду с анализом динамики средних величин, мы учитывали процент пациентов, у которых наблюдалось снижение исследованных показателей клинической и иммунологической активности РА, т. е. проводили анализ 20-, 50-, 70%-ного улучшения в соответствии с критериями ACR 20/50/70.

Результаты сравнительного анализа исходных клинко-лабораторных показателей и их динамики под влиянием терапии с применением ТОФА представлены в *таблицах 4 и 5*. Как уже отмечалось ранее, исходные показатели, прежде всего индекс DAS28, у подавляющего большинства пациентов (86,67%) соответствовали уровню высокой активности заболевания. При этом следует подчеркнуть, что под влиянием лечения ТОФА уже через 1 мес по целому ряду клинических и лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика: имело место уменьшение индексов DAS28, CDAI, SDAI, RAPID, сочетающееся у ряда пациентов со снижением СОЭ, СРБ и РФ.

Через 3 мес. лечения ТОФА наблюдалось дальнейшее уменьшение клинических признаков активности РА, при этом произошло существенное снижение индекса DAS28 по сравнению с исходным значением у всех 15 пациентов: от 1,09 до 2,50 балла (в среднем на 1,61 балла). При этом количество пациентов, у которых имела место высокая активность РА, через 3 месяца лечения уменьшилось с 13 человек до 2 и составило всего 13,3%. Как следует из

представленных в *таблице 4* данных, положительная динамика всех использованных индексов была достоверной уже на этапе 3-месячного курса терапии, причем снижение упрощенных индексов активности (SDAI и CDAI) произошло более чем на 50%. Более наглядно эти результаты представлены на *рисунке 1*.

Через 6 мес. лечения все суммарные показатели активности РА оставались на достигнутом уровне 3 мес и также были достоверно ниже соответствующих индексов на момент включения в исследование. Более того, через 6 мес. лечения только у одной пациентки оставалась высокая активность РА по индексу DAS28, хотя по сравнению с исходным значением этот показатель снизился на 1 балл. Что касается упрощенных индексов активности, то их динамика была более значительной, чем DAS28, в т. ч. у данной пациентки. Следует подчеркнуть, что анализируемый случай характеризуется резистентным течением заболевания и неудовлетворительным ответом не только на синтетические базисные препараты, но и на ГИБП (ритуксимаб в адекватной дозе в течение 1 года терапии).

Дополнительным подтверждением обнаруженных закономерностей является сравнительный анализ отдельных клинических показателей, характеризующих выраженность суставного синдрома (число болезненных суставов – ЧБС, число припухших суставов – ЧПС), общего состояния здоровья (оценка общего здоровья больным – ООЗБ), а также лабораторных данных – СРБ, СОЭ, РФ (*табл. 5*).

Таблица 4. Динамика индексов активности РА на фоне терапии тофацитинибом

Показатель	Исходный (M ± m)	3 мес (M ± m)	p1
DAS28	5,736 ± 0,17	4,13 ± 0,25	P < 0,001
SDAI	45,48 ± 6,24	17,60 ± 2,32	P < 0,001
CDAI	30,52 ± 1,93	13,83 ± 2,10	P < 0,001
RAPID	18,28 ± 1,41	11,15 ± 2,28	P < 0,05

p1 – вероятность ошибки (оценка достоверности различий через 3 мес. лечения).

Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения тофацитинибом

Показатель	Исходный	3 мес.	6 мес.	P
ЧПС (M ± m)	7,1 ± 0,95	2 ± 0,73	1,77 ± 1,02	<0,05
ЧБС (M ± m)	11,6 ± 1,02	5,4 ± 1,26	4,6 ± 0,96	<0,05
СРБ (Ме, межквартильный интервал)	21,0 (4,0; 31,0)		6,0 (5,0; 10,0)	
РФ (Ме, межквартильный интервал)	279,0 (101,0; 391,0)		187,0 (4,5; 335,0)	
СОЭ (M ± m)	38,6 ± 8,21	34,5 ± 4,97	31,3 ± 4,26	
ООЗБ (M ± m)	66,4 ± 3,97	36,6 ± 7,87	32,2 ± 4,2	<0,05

Рисунок 1. Динамика суммарных индексов активности РА под влиянием терапии с включением ТОФА

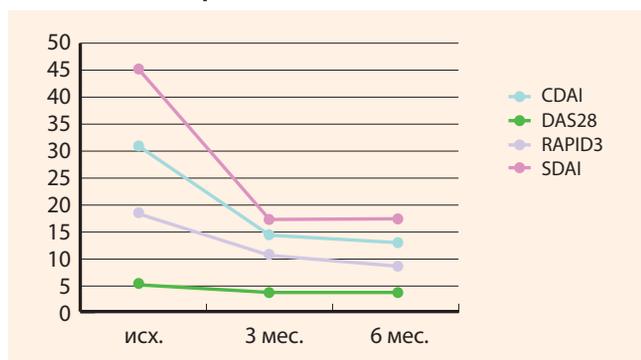
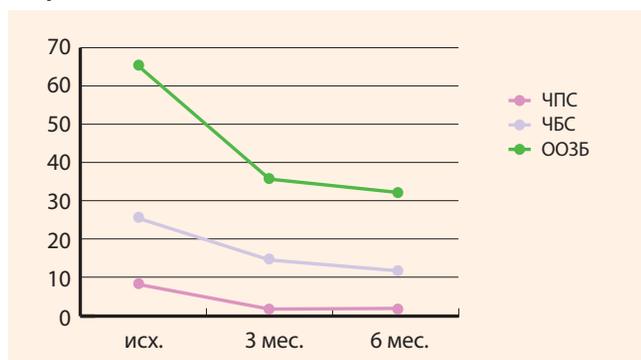


Рисунок 2. Динамика показателей суставного синдрома и общей оценки здоровья у больных РА под влиянием терапии с включением ТОФА



Как следует из представленных результатов, среднее число болезненных суставов уменьшилось с 11,6 до 5,4 через 3 мес. и до 4,6 через 6 мес. лечения, а среднее число припухших суставов – с 7,1 до 2 и 1,7 соответственно. При этом всеми пациентами было отмечено улучшение общего состояния здоровья как через 3, так и через 6 мес. лечения, что отразилось и на средних значениях этого показателя, который снизился практически вдвое (рис. 2).

Что касается лабораторных показателей, то их динамика оказалась менее выраженной. Тем не менее при анализе изменений со стороны СРБ и РФ методами непараметрической статистики мы обнаружили достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Уже на этапе 3-месячного курса лечения 20%-ное улучшение по показателям ЧБС, ЧПС и ООЗБ имело место у 14 пациентов из 15, что составило 93,33% от общего количества больных. При этом у подавляющего большинства пациентов число болезненных и припухших суставов уменьшилось наполовину (у 12 и 13 человек соответственно) и даже на 70% (у 8 и 9 пациентов соответственно). Что касается одной пациентки, у которой не произошло существенного уменьшения выраженности суставного синдрома, то необходимо учесть особенности течения заболевания в данном клиническом случае, а именно длительный анамнез, позднюю клиническую стадию РА,

многолетний прием кортикостероидов, резистентность к стандартной терапии, в т. ч. к ГИБП.

При анализе влияния терапии ТОФА на маркеры воспаления установлено, что из лабораторных показателей наиболее информативным оказался уровень СРБ, 20%-ное снижение которого отмечено у 12 человек, 50%-ное снижение – у 10, а 70%-ное снижение почти у половины пациентов (у 7 человек из 15). Менее выраженным оказалось снижение СОЭ, однако у 8 пациентов имело место как минимум 20%-ное уменьшение этого показателя. Интересной оказалась динамика РФ, т. к. этот показатель является важным прогностическим маркером неблагоприятного течения РА. Из полученных нами результатов следует, что у 7 из 11 серопозитивных больных произошло значимое снижение РФ, причем более чем у трети серопозитивных больных наблюдалось 50%-ное снижение уровня РФ, а у двух пациентов была достигнута отрицательная сероконверсия.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что под влиянием терапии ТОФА уже через месяц от начала лечения подавляющее большинство пациентов отметило улучшение, заключающееся в уменьшении выраженности суставной боли, скованности, уменьшении экссудации в пораженных суставах. При этом у части пациентов, наряду с улучшением общего состояния здоровья, наблюдалась тенденция к снижению маркеров воспаления. Через 3 мес. терапии с включением ТОФА получена достоверная положительная динамика по всем показателям, отражающим активность ревматоидного воспаления. Важным клиническим результатом является снижение маркеров системного воспаления, в т. ч. уровня РФ у всех серопозитивных пациентов, и даже достижение сероконверсии по этому показателю у двух больных, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

Для более точного анализа динамики суставного синдрома и признаков активности мы использовали индексы CDAI, SDAI, RAPID3, которые в последнее время рекомендованы как наиболее простые и адекватные способы оценки эффективности лечения

Особый интерес представлял анализ нежелательных явлений в наблюдаемой нами группе пациентов в связи с возможным влиянием ТОФА на систему кроветворения, функцию печени, липидный профиль крови [11]. Что касается серьезных нежелательных явлений, то они не были зарегистрированы ни у одного из 15 пациентов, все контролируемые общепринятые лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений, за исключением одной пациентки, у которой наблюдалось преходящее повышение уровня аминотрансфераз не более чем на 20% от исходного нормального уровня. Приверженность к лечению ТОФА у пациентов была удовлетворительной. Наряду с этим, в отдельных случаях пациенты указывали на небольшую тошноту сразу после

Яквинус® – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}



МАЛАЯ МОЛЕКУЛА



БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности¹

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Фармакотерапевтическая группа: селективные иммунодепрессанты.
Фармакологические свойства: тофацитиниб представляет собой мощный селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН- α .
Показания к применению: для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).
Противопоказания: повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С; клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения с биологическими препаратами, а также мощными иммунодепрессантами; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.
Меры предосторожности: препарат Яквинус® следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. Перед применением препарата Яквинус® следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции.

Способ применения и дозы: внутрь, вне зависимости от приема пищи. Яквинус® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небактериальными БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. Подробно по дозированию у отдельных категорий пациентов см. полную информацию в инструкции по применению.

Побочное действие: наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом, были серьезные инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию. Подробно о побочном действии см. полную информацию в инструкции по применению.

Срок годности: 2 года. Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистер из алюминиевой фольги, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению препарата Яквинус® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена МЗиСР РФ 16.03.2013 г., рег. уд. ЛП 002026.

Список литературы

1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП 002026-160313.
2. Zerbiti CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331.
3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526.
4. Lesley J, Scott. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs: (2013); 73:857-874.



приема препарата, которая проходила самостоятельно и не требовала назначения дополнительного лечения или отмены ТОФА.

На основании проведенных нами клинических наблюдений по применению ТОФА при РА получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию РА

В заключение следует отметить, что на основании проведенных нами клинических наблюдений по применению ТОФА при РА получены убедительные доказательства высокой эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с недостаточным ответом на стандартную базисную терапию РА. Полученные нами данные согласуются с публикациями последних лет, в которых дан анализ влияния этого препарата на клинические и лабораторные признаки РА в больших популяционных исследованиях, выполненных, в частности, в США и Японии. Так, Srend V, Kremer J и соавт. [7] была продемонстрирована высокая эффективность монотерапии ТОФА в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало 611 пациентов с неэффективностью предшествующей болезнью-модифицирующей терапии. По данным Yamanaka H.

и соавт., применение ТОФА как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом у 486 пациентов из 56 центров Японии на протяжении 3 и более лет позволило добиться стойкого терапевтического эффекта, который не имел тенденции к снижению на протяжении всего периода наблюдения. При этом наиболее частыми побочными эффектами лечения в японской популяции оказались рецидивирующая назофарингеальная инфекция и *Herpes zoster* [9]. Что касается наших собственных наблюдений, то случаев инфекции *Herpes zoster* мы не регистрировали, а острая респираторная инфекция наблюдалась у одной пациентки в эпидемический период, что трудно связать с проводимым лечением и прямым негативным влиянием ТОФА на противоинфекционный иммунитет.

ВЫВОДЫ

1. Применение тофацитиниба во второй и третьей линии фармакотерапии РА как в виде монотерапии, так и в комбинации со стандартными базисными препаратами позволяет достоверно улучшить результаты лечения больных, резистентных к метотрексату, лефлуномиду либо их комбинации.
2. Высокий терапевтический эффект тофацитиниба, в т. ч. его комбинации с метотрексатом или лефлуномидом, у пациентов РА дает основание для более широкого использования этого препарата у пациентов с неадекватным ответом на стандартную терапию.



ЛИТЕРАТУРА

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. ACR/EULAR provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 404-13.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 3(73): 492-509.
3. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 1: 84-92.
4. 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.
5. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(2): 209-221.
6. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор янус-киназы тофацитиниб. *Современная ревматология*, 2014, 1: 39-44.
7. Strand V, Kremer J, Wallenstein G et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patients-reported outcomes in randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17: 307.
8. van der Hejde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a 24-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.*, 2013, 65(3): 559-70.
9. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy*, 2016, 18: 34.
10. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 2: 28-32.
11. McInnes IB et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomized study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 73: 124-131.