

РОССИЙСКИЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ЯНУС-КИНАЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В обзоре приводятся данные по применению единственного доступного в настоящее время представителя класса так называемых «малых молекул» ингибитора Янус-киназы тофациниба (ТОФА) при ревматоидном артрите (РА) в рамках клинических исследований и реальной практике. Обсуждено позиционирование ТОФА в стратегии терапии РА согласно российским и международным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ингибиторы Янус-киназы, «малые молекулы», стратегия лечения.

D.E. KARATEEV, MD, E.L. LUCHIKHINA, PhD in medicine, A.S. MISIYUK

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

RUSSIAN AND INTERNATIONAL EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF THE JANUS-KINASES INHIBITOR IN RHEUMATOID ARTHRITIS

The survey provides data on the use of the only currently available representative of the so-called «small molecules» of the Janus-kinases Inhibitor - Tofacitinibe (TOFA) in rheumatoid arthritis (RA) in clinical research and real practice. The positioning of TOFA in the strategy of the RA therapy according to Russian and international clinical recommendations was discussed.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Janus-kinase inhibitors, «small molecules», treatment strategy.

Стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) в настоящее время базируется на принципах «Лечения до достижения цели» («Treat to target») [1, 2], включающих раннюю активную терапию и тщательный контроль динамики активности болезни с соответствующим подбором терапии. Эта стратегия непосредственно не касается спектра используемых лекарственных средств, однако внедрение класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), сначала ингибиторов ФНО-альфа, затем биологических препаратов с иными механизмами действия, несомненно, способствовало успешному осуществлению стратегического подхода к лечению РА. Сочетание новой стратегии ведения больных с появлением ГИБП позволило поставить достижение ремиссии в качестве основной цели лечения при РА.

К сожалению, практика (теперь уже многолетняя) показала, что ГИБП не полностью решают вопрос лечения тяжелых форм РА и не лишены существенных недостатков. Так, эффективность ГИБП в клинической практике ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях [3]. Важным лимитирующим фактором является высокая стоимость биологических препаратов [4]. ГИБП требуют парентерального пути введения (подкожного или внутривенного), что связано с риском постинъекционных/постинфузионных реакций, а также удорожает и усложняет лечение. Для ГИБП характерен феномен «ускользания эффекта» [5], связанный, в частности, с тем, что при лечении большинством ГИБП (в первую очередь моноклональными антителами) наблюдается развитие вторичной резистентности в основном за счет выработки антител против препарата [6, 7].

Появление среди иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов нового класса так называемых «малых молекул», целенаправленно воздействующих

на внутриклеточные сигнальные пути, стало важным моментом в развитии подходов к лечению РА. Наиболее далеко продвинулась разработка группы ингибиторов Янус-киназ (JAK), которые ингибируют ключевые ферменты, тем самым прерывая внутриклеточные сигнальные пути, через которые осуществляется действие ряда цитокинов.

Янус-киназы были открыты в начале 1990-х гг. и названы в честь двуликого бога Януса (*лат.* Janus), римского бога дверей, который изображался всегда с двумя лицами. JAK – небольшие белковые молекулы (молекулярная масса 120–130 кДа), ассоциированные с цитоплазматическим участком трансмембранных рецепторов. В семейство Янус-киназ входит 4 типа киназ: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа-2 (TYK2). Гены, кодирующие четыре JAK, локализируются на трех разных хромосомах: первая открытая киназа из семейства JAK – тирозин киназа находится на хромосоме 19p13.2 совсем рядом с JAK3 (19h13.1), гены, кодирующие JAK1 и JAK2, на 1p31.3 и 9p24 соответственно [8].

Большая группа цитокиновых рецепторов типа I и II окружает рецепторы, которые связывают интерферон, многие интерлейкины (в первую очередь интерлейкин-6) и колониестимулирующий фактор роста. Эти цитокины используют одинаковый сигнальный механизм: сигнальный путь JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Этим классом рецепторов пользуются также такие факторы, как эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, пролактин и лептин. Другие цитокины, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, 8, трансформирующий фактор роста β и макрофагальный колониестимулирующий фактор, связываются с другими классами рецепторов и не используют сигнальный путь JAK-STAT

[10–12]. Четыре Янус-киназы селективно связаны с цитоплазматическими доменами различных цитокиновых рецепторов. JAK3 и TYK2 непосредственно важны при иммунном ответе. JAK1, JAK2 обладают важными функциями, такими как иммунная защита организма и участие в гемопоэзе, росте и развитии нервной системы. Удаление JAK1, 2 летально для организма мыши, удаление же JAK3 из организма мыши ведет к тяжелому комбинированному иммунодефициту (SCID), полное удаление TYK2 у мыши приводит к первичному иммунодефициту [10]. Таким образом, блокада JAK приводит к существенному подавлению ряда провоспалительных иммунных реакций.

Разработано несколько препаратов, ингибирующих JAK, которые находятся на разных стадиях клинических испытаний при РА, к ним относятся барицитиниб (разработка Incyte/Eli Lilly), децнеротиниб (Vertex Pharmaceuticals), филготиниб (Galapagos) [11, 12].

В настоящее время в клинической практике доступен единственный представитель ингибиторов Янус-киназ – препарат тофацитиниб (ТОФА). В России ТОФА зарегистрирован в 2013 г. (Яквинус®, «Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ», Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013) для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (МТ). ТОФА назначается внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью при недостаточном ответе повышения дозы до 10 мг 2 раза в день, может назначаться как в сочетании с МТ, так и в монотерапии.

ДАнные МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К настоящему времени проведено множество клинических исследований III-IV фаз при РА для оценки эффективности и безопасности терапии ТОФА при использовании препарата в разных клинических ситуациях, в разных схемах лечения и режимах дозирования (10 или 20 мг/сут).

В исследовании ORAL SOLO [12] приняли участие 610 больных с активным РА, имевших в анамнезе терапевтическую неудачу (недостаточный ответ или непереносимость) как минимум одного синтетического или биологического БПВП с отменой всех БПВП, исключая возможное продолжение терапии аминоксалиновыми препаратами. Данное исследование показывает эффективность применения ТОФА в монотерапии. Критериями включения в отношении активности РА были: активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных прогностических факторов, как ≥ 3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах, либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л, отсутствие терапии МТ в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в отношении 4 : 4 : 1 : 1 на одну из четырех схем: ТОФА в дозе 5 мг дважды в день в течение 6 месяцев; ТОФА в дозе 10 мг два раза в день в течение 6 месяцев; плацебо в течение 3 месяцев, после чего переход на 5 мг ТОФА два раза в день в течение 3 месяцев, или плацебо в течение 3

месяцев с последующим переходом на 10 мг ТОФА дважды в день в течение 3 месяцев. К 3-му месяцу более высокий процент пациентов в группах на ТОФА, чем на плацебо, соответствовал критериям ответа ACR 20 (59,8% на 5 мг ТОФА и 65,7% на 10 мг ТОФА против 26,7% в комбинированных группах плацебо, $p < 0,001$ для обоих сравнений). Снижение функционального индекса HAQ было более выраженным на 5 мг и 10 мг ТОФА, чем в группе плацебо (-0,50 и -0,57 балла соответственно против -0,19 балла, $p < 0,001$). Пациенты, которые перешли от плацебо на ТОФА после 3-го месяца, показали частоту ответа по критериям ACR и оценку снижения HAQ к 6-му месяцу, которые были сопоставимы с этими показателями у больных, получавших ТОФА в первые 3 месяца. Исследование ORAL SOLO продемонстрировало достоверную эффективность монотерапии ТОФА в обеих дозировках в отношении активности болезни и функциональной недостаточности.

Критериями включения в исследование ORAL Start [13] был активный тяжелый и среднетяжелый РА с наличием таких неблагоприятных прогностических факторов, как ≥ 3 рентгенологических эрозий в кистях и стопах, либо положительные тесты на ревматоидный фактор или антицитруллиновые антитела, ≥ 6 болезненных и ≥ 6 припухших суставов, СОЭ > 28 мм/ч или СРБ > 7 мг/л, отсутствие терапии МТ в анамнезе. Всего было включено 958 больных, рандомизированных в соотношении 2 : 2 : 1 на группы, получавшие терапию ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ от 10 мг в неделю до 20 мг в неделю. Лечение продолжалось в течение 12 мес., из которых первые 6 мес. занимала двойная слепая фаза, а в следующие 6 мес. продолжалось наблюдение на прежней терапии. Результаты исследования продемонстрировали высокий клинический эффект терапии ТОФА, достоверно превосходивший МТ в отношении ответа на лечение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и динамике индекса DAS28. К концу исследования по индексу DAS28 в группах ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и МТ 20 мг в неделю низкой активности достигли 33,8; 41 и 18,7% больных соответственно ($p < 0,0001$ по сравнению с группой МТ), ремиссии – 19,5; 22,6 и 12,9% соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с группой МТ). Клиническое улучшение на фоне ТОФА сопровождалось выраженным улучшением функции и стабилизацией рентгенологических изменений на отметке 12 и 24 месяцев в кистях и стопах (по методу Шарп) с достоверным превосходством NJAF в обеих группах над МТ ($p < 0,0001$ по сравнению с группой МТ).

В клиническом исследовании ORAL Step [14] проводилось исследование эффективности терапии ТОФА у пациентов с недостаточным эффектом на терапии ГИБП (ингибитор ФНО- α). В исследование было включено 399 больных с активным РА и неэффективностью и/или непереносимостью как минимум одного ингибитора ФНО- α . Больные были рандомизированы на 2 группы ТОФА 5 мг 2 раза в день, ТОФА 10 мг 2 раза в день и 2 группы плацебо в соотношении 2 : 2 : 1 : 1. Во всех 4 группах ТОФА или плацебо давались в комбинации с МТ. Период двойного слепого лечения составлял всего 3 мес., по истечении которых все больные из групп плацебо переводились на

активный препарат – ТОФА 5 мг 2 раза в день или ТОФА 10 мг 2 раза в день. В течение первого 3-месячного периода исследования активный препарат показал существенное превосходство над плацебо. К концу 3-го месяца частота ответа ACR20 была 41,7% (по сравнению с плацебо, $p = 0,0024$) для ТОФА 5 мг два раза в день и 48,1% ($p < 0,0001$) для ТОФА 10 мг два раза в день по сравнению с 24,4% в группе плацебо. Улучшение функции по сравнению с исходными значениями по индексу HAQ составило -0,43 ($p < 0,0001$) для ТОФА 5 мг два раза в день и -0,46 ($p < 0,0001$) для ТОФА 10 мг два раза в день против -0,18 в группе плацебо, ремиссия по индексу DAS28 (<2,6 балла) была достигнута у 6,7% ($p = 0,0496$) в группе ТОФА 5 мг дважды в день и 8,8% ($p = 0,0105$) в группе ТОФА 10 мг два раза в день против 1,7% (два из 120 пациентов) в группе плацебо. После добавления согласно протоколу через 3 мес. в группы плацебо активного препарата у этих пациентов наблюдалось быстрое улучшение, они «догоняли» больных, получавших лечение ТОФА с самого начала, и к концу 6-го месяца исследования достоверные различия между группами по ответу на терапию исчезали. Это наблюдение дополнительно подтверждает эффективность ТОФА и говорит о том, что отсроченная, но своевременная коррекция терапии также позволяет добиться хороших результатов.

Таким образом, при лечении МТ-«наивных» больных ТОФА продемонстрировал превосходство над МТ в монотерапии, что в целом сопоставимо с результатами, полученными для тоцилизумаба. Это может объясняться преимущественным воздействием обоих препаратов на биологические эффекты ИЛ-6 как одного из наиболее важных провоспалительных цитокинов, играющего, наряду с ФНО-альфа, одну из важнейших ролей в патогенезе РА [4].

В исследование Oral Scan [16, 17] были включены 797 пациентов с ревматоидным артритом, имевших недостаточный ответ на терапию Метотрексатом. Пациенты были разделены на группы 4 : 4 : 1 : 1, принимающие ТОФА 5 мг 2 р/сут, ТОФА 10 мг 2 р/сут, плацебо в течение 3 месяцев с дальнейшим переходом на прием ТОФА 5 мг 2 р/сут или 10 мг 2 р/сут. Через 6 месяцев наблюдения частота ACR20 в группе тофацитиниба 5 и 10 мг дважды в день была значительно выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (51,5 и 61,8% соответственно против 25,3% в группе плацебо, $p < 0,0001$) Рентгенологическое ухудшение отмечалось в группе пациентов, получавших плацебо: оценка рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп по модифицированному методу Шарп/Ван дер Хейдж в группе ТОФА 5 мг и 10 мг дважды в день была 0,12 и 0,06 соответственно против 0,47 в группе плацебо ($p = 0,0792$ и $p \leq 0,05$ соответственно). Ремиссию по DAS28 (СОЭ) <2,6 достигли в группе ТОФА 5 и 10 мг дважды в день 7,2 и 16% ($p < 0,0001$) соответственно и только 1,6% в группе плацебо.

В исследование Oral Sync [18] входило 792 пациента (114 центров в 19 странах) с активным ревматоидным артритом с неэффективностью терапии БПВП. Пациенты были рандомизированы в группы 4 : 4 : 1 : 1, получавшие ТОФА 5 или 10 мг дважды в день, плацебо с переходом на терапию ТОФА 5 или 10 мг дважды в день соответ-

ственно. На 6-м месяце исследования отмечался лучший ответ на терапию в группах, получавших тофацитиниб, по сравнению с плацебо. Ремиссия по DAS28 (СОЭ) была значительно выше в группе тофацитиниба.

Во всех исследованиях, согласно метаанализу данных, риск развития серьезных нежелательных явлений на терапии тофацитинибом сопоставим с приемом ГИБП [19].

РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В настоящее время в нашей стране проводится первое российское стратегическое исследование «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА) [20], изучающее возможности адаптации международно признанной стратегии «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1] к реальной практике в нашей стране. После официальной регистрации ТОФА в Российской Федерации для лечения РА этот препарат был включен в перечень лекарственных средств, применяемых в рамках исследования РЕМАРКА, с целью изучения возможности оптимальной интеграции его в стратегию T2T. Общий дизайн открытого проспективного исследования РЕМАРКА представлен в наших публикациях [20, 21]. Целью данного фрагмента исследования было определить эффективность и безопасность терапии, проводимой с применением ТОФА в комбинации с МТ (с-БПВП), в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных с активным РА с недостаточной эффективностью стабильной дозы с-БПВП. В исследование включались больные с ранней и развернутой клиническими стадиями при наличии умеренной или высокой активности [22] РА. Терапия начиналась с назначения всем больным МТ подкожно (ПК) с быстрым повышением дозировки до максимально переносимой. Стратегический характер исследования подразумевал возможность усиления терапии путем перехода на комбинацию МТ с ГИБП (адалимумабом, абатацептом и др.) либо ТОФА.

ТОФА назначался [23] больным ($n = 41$, 8 мужчин и 33 женщины, средний возраст – $52,6 \pm 14,2$ года, длительность болезни – $47,2 \pm 49,7$ мес., 82,9% положительны по ревматоидному фактору, 80,5% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28-СОЭ – $5,45 \pm 0,95$, SDAI – $30,2 \pm 12,2$), недостаточно ответившим на с-БПВП (2-й ряд терапии) либо недостаточно ответившим на с-БПВП и ГИБП (3-й ряд терапии). Все больные ранее получали с-БПВП, 12 (29,3%) – ГИБП (от 1 до 4 препаратов). ТОФА был назначен 40 пациентам в сочетании с МТ и 1 больному в сочетании с лефлуномидом. 12-месячный период наблюдения закончили успешно 33 пациента, выпадения составили 8 больных (19,5%), причины – нежелательные явления (пневмония, кожный васкулит, рак шейки матки), недостаточный эффект, нарушения протокола. На фоне лечения ТОФА наблюдалась очень быстрая положительная динамика показателей активности РА, включая число болезненных и припухших суставов, СОЭ и СРБ, а также индексы активности.

Рисунок 1. Достижение низкой активности и ремиссии на фоне терапии ТОФА (n = 32), анализ per protocol

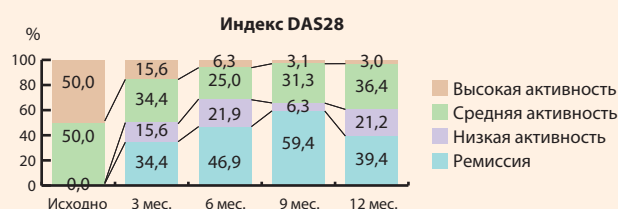
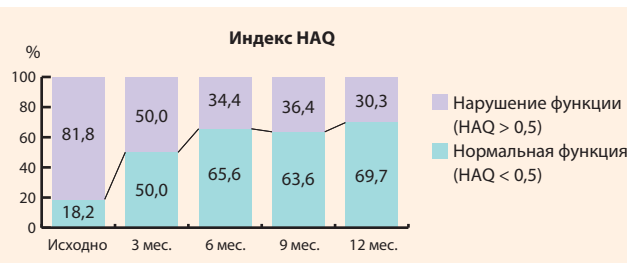


Рисунок 2. Достижение нормализации функции (HAQ < 0,5) на фоне терапии ТОФА



Более $\frac{2}{3}$ больных достигли состояния низкой активности или ремиссии начиная с 6 мес. наблюдения (рис. 1). Очень близкий результат был получен в отношении нормализации функциональной способности больных в повседневной жизни (достижение значений индекса HAQ $\leq 0,5$, что соответствует значениям в популяции без РА) (рис. 2).

Достоверных различий в отношении подавления активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначали ТОФА, не обнаружено. Наблюдалось быстрое уменьшение размера ревматоидных узелков на фоне терапии ТОФА.

Помимо исследования РЕМАРКА, в Российской Федерации проведено многоцентровое наблюдательное исследование [24], посвященное применению ТОФА для лечения тяжелого РА в клинической практике. 101 больному РА (18 мужчин, 83 женщины, средний возраст $51,03 \pm 11,28$ года, средняя длительность болезни $105,4 \pm 81,43$ мес.), позитивному по ревматоидному фактору (89,1%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (74,7%), резистентному к терапии синтетическими БПВП, с-БПВП (80,2%) и генно-инженерными биологическими препаратами (19,8%), был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день с возможностью при необходимости двукратного повышения дозы. ТОФА применялся в монотерапии (n = 9), в комбинации с метотрексатом – МТ (n = 75) или с другими с-БПВП (n = 17). Оценивалось достижение низкой активности заболевания (HA3) и клинической ремиссии к 3-му и 6-му мес. лечения по индексам DAS28-COЭ, SDAI, CDAI, а также параметры безопасности и переносимости.

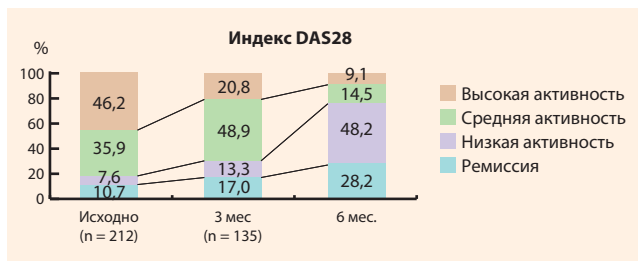
Всего 93 (92,1%) из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования. У 8 (7,9%) больных ТОФА был отменен досрочно в среднем через $2,75 \pm 0,71$ мес. Первичная конечная точка – HA3 (включая достижение ремиссии) – была достигнута к концу исследования по

индексу DAS28-COЭ ($\leq 3,2$) у 34,7% больных, по индексу SDAI (≤ 11) – у 47,5%, CDAI (≤ 10) – у 48,5%, вторичная конечная точка – достижение клинической ремиссии – была достигнута к концу исследования по индексу DAS28-COЭ ($\leq 2,6$) у 17,8% больных, по индексу SDAI ($\leq 3,3$) – у 8,9%, CDAI ($\leq 2,8$) – у 6,9%. При сочетании ТОФА с МТ частота его отмен была значительно ниже (2,7%), чем при сочетании с другими с-БПВП (29,4%), а также при назначении в монотерапии (11,1%, $p < 0,01$). Достижение HA3 к 3-му и 6-му мес. наблюдения отмечалось чаще при назначении ТОФА в комбинации с МТ, чем при других схемах лечения. За время наблюдения в рамках клинического исследования летальных исходов и серьезных нежелательных явлений (НЯ) не выявлено, как и НЯ, ранее не описанных в литературе. Только у 2 пациентов НЯ были причиной отмены ТОФА.

В рамках многоцентрового наблюдательного исследования также изучали исходы болезни по оценке пациента [25]: индексы RAPID3, HAQ, EQ-5D. Оценка состояния больного как достижение низкой активности заболевания или ремиссии с применением индекса RAPID3 совпадала с оценкой по индексу DAS28-COЭ в 60% случаев, а с оценкой по индексу SDAI – в 68%. Достижение минимального клинически значимого улучшения (Δ HAQ $\geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» (HAQ $\leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА к 6-му мес. составило 79,6 и 30,1% соответственно. Среднее значение изменения индекса EQ-5D за 6 мес. – $0,162 \pm 0,21$. Достоверных различий между группами пациентов, которым ТОФА назначали во втором и третьем ряду терапии, по большинству показателей не зарегистрировано, за исключением индекса EQ-5D к 6-му мес.

По данным Общероссийского регистра больных артритом (ОРЕЛ) [26], к марту 2017 г. было зарегистрировано 212 больных РА, получавших ТОФА в клинической практике. Группу составили 170 женщин и 42 мужчины, возраст составил $52,39 \pm 13,11$ года, длительность болезни $10,07 \pm 8,29$ года, РФ+ – 86,3%, АЦЦП+ – 86,3%, синтетические БПВП в анамнезе получали 100%, из них метотрексат – 197 (93%), в том числе подкожно – 116 (54,7%), ГИБП – 66 (31,1%). Результаты лечения в плане достижения низкой активности и ремиссии представлены на рисунке 3. К 6-му мес. терапии $\frac{3}{4}$ пациентов достигли низкой активности или ремиссии по индексу DAS28-COЭ ($p < 0,01$ начиная с 3-го мес.). Нежелательные явления, приведшие к отмене ТОФА, были следующими: аллергический дерматит, Herpes simplex, ОНМК, ОРВИ, повышение АД, повышение АЛТ, АСТ, тошнота, тромбоцитопения, лейкопения, язвы в ротовой полости.

Рисунок 3. Достижение низкой активности и ремиссии на фоне терапии ТОФА по данным регистра ОРЕЛ



Таким образом, предварительные результаты наблюдения пациентов, страдающих РА, на фоне терапии ТОФА в реальной практике, по данным регистра ОРЕЛ, подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость ТОФА.

В отечественной литературе также опубликован ряд статей, посвященных описанию клинических случаев или малых групп больных РА, иллюстрирующих выраженный и быстрый клинический эффект ТОФА, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью (после неуспеха терапии несколькими ГИБП) [27–29].

ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ТОФАЦИТИНИБА В СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Опубликованная в научной печати версия рекомендаций общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) по лечению РА [30, 31] позиционирует ТОФА как преимущественно препарат 3-го ряда, рекомендуя его назначение при недостаточном ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (и-ФНО- α). Подобный взгляд на роль ТОФА сохраняется в целом в последней версии рекомендаций, представленной в 2017 г. [32]. В то же время американские рекомендации (2015) признают возможным применение ТОФА как после неуспеха биологической терапии, так и при отсутствии результата от лечения синтетическими БПВП [33]. При этом не следует забывать, что ревматологи США имеют самый большой в мире опыт применения ТОФА. Новая

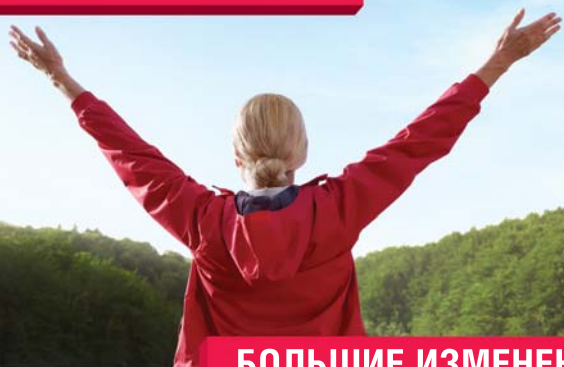
версия рекомендаций по лечению РА Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2016 г. [34] становится на ту же позицию, фактически полностью уравнивая назначение «малых молекул» (с использованием термина «таргетные синтетические БПВП» – «targeted synthetic DMARDs», под которым подразумеваются в настоящее время ингибиторы Янус-киназы) с назначением ГИБП и даже подчеркивая преимущество ингибиторов Янус-киназы над большинством ГИБП в монотерапии, поскольку ТОФА достоверно эффективнее, чем метотрексат, у больных, ранее не получавших этот препарат. К тому же у ТОФА, в отличие от всех ГИБП, отсутствует негативный эффект иммуногенности.

Российский опыт применения ТОФА в рамках наблюдательных исследований и регистра ОРЕЛ показывает, что достоверных различий между применением ТОФА во 2-й (после неудачи терапии метотрексатом или другим синтетическим БПВП) или в 3-й линии терапии (после неудачи лечения синтетическими БПВП и ГИБП) не обнаружено. Препарат высокоэффективен у разных категорий больных РА и обладает профилем безопасности, сходным с ГИБП. В связи с этим целесообразно ставить вопрос об изменении российских рекомендаций в сторону большей либерализации показаний к назначению ТОФА. Этот подход представлен в проекте клинических рекомендаций Минздрава России, разработанных представительной рабочей группой [35]. Таким образом, новая стратегия лечения РА, основанная на применении «малых молекул», с накоплением опыта приобретает все большее значение.



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 молекулу, селективный ингибитор киназы янус-киназы, 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, -8, -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- γ . **Показания к применению:** Ревматоидный артрит. **Яквинус** показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Ближайший соразим** Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим воспалением умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (включая серологические маркеры HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорины и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). **Меры предосторожности:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулами 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 принимать в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендуемая доза для лечения ревматоидного артрита составляет 5 мг два раза в день. Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения хронического воспаления умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки. Подробно подозированию у отдельных категорий пациентов см. полную информацию в инструкции по применению. **Побочное действие:** Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом или псориазом, были серьезные инфекции. **Ревматоидный артрит:** У пациентов с ревматоидным артритом самая частая нежелательная реакция на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус или его комбинации с БПВП), включила инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, назофарингит и диарею. **Ближайший соразим** у пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне применения тофацитиниба были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатининфосфатазы (КФК), концентрация холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гипертония и головная боль. Подробно побочное действие см. полную информацию в инструкции по применению. **Срок годности:** 3 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 блистере из эластичной фольги. 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению препарата Яквинус – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена МЗСР РФ 06.10.2015 г., ред. ЛП 002026-06102015

Список литературы

1. Яквинус® – инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП 002026-160313. 2. Zerlini CA, Lomanto 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.

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123116, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



ЯКВИНУС
тофацитиниб
5 и 10 мг, таблетки

РФМБ-005001016 П.09.01816

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 631-637.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию. *Эффект. Фармакотер. Ревматол. Травматол. Ортопед.*, 2011, 1: 12-17.
- Pincus T, Yazici Y, van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set-tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. *J Rheumatol.*, 2006, 33: 2372-2375.
- Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? *Ann. Intern. Med.*, 2009, 151: 668-669.
- Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*, 2015, 9(3): 54-60.
- Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: Assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.*, 2009, 21: 211-215.
- Каратеев Д.Е. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. *Совр. Ревматология*, 2009, 1: 67-72.
- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*, 2009, 228: 273-287.
- O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *The New England journal of medicine*, 2013, 368: 161-70.
- Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*, 2012, 51: 66-75.
- Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. *Современная ревматология*, 2014, 8(1): 39-44. DOI: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2012, 367: 495-507. DOI: 10.1056/NEJMoa11109071.
- Eun Bong Lee, Fleischmann R, ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 2377-2386. DOI: 10.1056/NEJMoa1310476.
- Burmester GR, Blanco R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *The Lancet*, 2013, 381(9865): 451-460.
- Каратеев Д.Е. Ингибиторы киназ при ревматоидном артрите: настоящее и перспективы. *Медицинский Совет*, 2013, 12: 90-96.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*, 2013 Mar, 65(3): 559-70. doi: 10.1002/art.37816.
- Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol*, 2017 Jan, 36(1): 15-24. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1.
- Kremer J, Zhan-Guo Li, Hall S et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2013, 159(4): 253-261. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006.
- Strand V, Ahadieh S, French J. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*, 2015 Dec 15, 17: 362. doi: 10.1186/s13075-015-0880-2.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51(2): 117-125. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-637.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 607-614. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 46(1): 5-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-848.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисиюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*, 2016, 10(2): 17-23. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
- Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сорочкая В.Н. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательно-исследовательского исследования). *Современная ревматология*, 2016, 10(3): 52-61. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
- Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Семагина О.В., Сизиков А.Э., Сорочкая В.Н. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2017, 11(1): 12-18. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М., Лучихина Е.Л., Лукина Г.В., Николенко М.В., Билинская М.А., Дмитриева М.Е., Богодородова Л.А., Лапкина Н.А., Чичасова Н.В., Сорочкая В.Н., Абдулганиева Д.И., Мухина П.Г., Гафурова Г.Р., Мазуров В.И., Чакиева Д.С., Самигулина Р.Р., Кузнецова Е.Г., Демидова Н.В., Никишина Н.Ю., Федоренко Е.В., Герасимова Е.В., Злепко Е.А., Муравьева Н.В., Грднева Г.И., Румянцова О.А., Касумова К.А., Алексеева А.В., Шорникова Н.С., Владимиров С.А., Гукасян Д.А., Тюрина Л.Н., Денисов Л.Н., Осскил Т.Г., Кошкарлова Е.А. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53: 472-485.
- Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 9(2): 28-32. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32.
- Мясоутова Л. Клинический случай применения тофацитиниба. *Современная ревматология*, 2015, 9(1M): 8. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
- Демидова Н.В., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). *Современная ревматология*, 2016, 10(1): 37-40. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-1-37-40.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и соавт. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(5): 477-494. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(5s): 1-17. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-1-17.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 17-57.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2016 Jan, 68(1): 1-26. doi: 10.1002/art.39480.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chazdionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshhaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JM, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. [Epub ahead of print].
- http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=173#/text.