

Тофацитиниб:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Н.В. ЧИЧАСОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторе:

Чичасова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры ревматологии Института последипломного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные международных и отечественных контролируемых исследований, в которых оценена эффективность тофацитиниба в сроки 6–24 месяца в отношении клинико-лабораторных проявлений активности РА, прогрессирования деструктивного артрита и функциональной способности больных ревматоидным артритом. Также приведены данные эффективности и безопасности тофацитиниба в длительные сроки – до 96 месяцев. В соответствии с результатами краткосрочных и долгосрочных исследований тофацитиниб является высокоэффективным препаратом для лечения больных активным РА, не ответивших на стандартную терапию СБВП и ГИБП. Тофацитиниб высокоэффективен и в режиме монотерапии. Переносимость препарата сопоставима с другими вариантами лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, эффективность, безопасность

Для цитирования: Чичасова Н.В. Тофацитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении. *Медицинский совет.* 2019; 1: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib:

EFFICIENCY AND SAFETY IN LONG-TERM USE

Natalia V. CHICHASOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya Street, 6, p. 1

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34A

Author credentials:

Chichasova Natalia Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Rheumatology at the Institute of Postgraduate Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel: +7 (495) 109-29-10; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

ABSTRACT

The article presents the data of international and domestic controlled studies, in which the effectiveness of tofacitinib in the period of 6-24 months is evaluated in respect of clinical and laboratory manifestations of RA activity, progression of destructive arthritis and functional ability of rheumatoid arthritis patients. Also the data of efficiency and safety of tofacitinib in long terms - up to 96 months - are given. According to the results of short- and long-term studies, tofacitinib is a highly effective drug for the treatment of patients with active RA who have not responded to standard therapy with UCVD and GIBP. Tofacitinib is also highly effective in monotherapy. Tolerability of the drug is comparable with other variants of RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, efficacy, safety.

For citing: Chichasova N.V. Tofacitinib: efficiency and safety in long-term use. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Лечение ревматоидного артрита (РА) за последние десятилетия позволило во многом улучшить исходы заболевания благодаря внедрению в клиническую практику, помимо традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетного синтетического БПВП (тсБПВП) тофацитиниба. В соответствии с современными рекомендациями ведения больных РА [1], основанными на принципах концепции «Treat to Target» («Лечение до достижения цели») [2], у каждого больного врач должен добиться ремиссии (или низкой активности) РА, что в недавнем прошлом было недостижимо [3].

Тофацитиниб является мощным селективным ингибитором янус-киназ (JAK) семейства тирозиновых киназ [4, 5]: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2 (TYK2), каждая из которых специфична для различных сетей цитокиновых рецепторов [6]. Янус-киназы функционально тесно связаны с цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) [7]. Цитокин, связываясь со своим рецептором, активирует JAK, которые являются местом стыковки с сигнальным трансдуктором и активатором транскрипции (STAT-белками). После фосфорилирования STAT-белки способны проходить в ядро клетки и регулировать транскрипцию гена [6]. Препараты тофацитиниб подавляет JAK1/JAK3-опосредованные

сигналы интерлейкина-2 (ИЛ-2), -4, -6, -7, -15 и -21, а также интерферона-α и интерферона-γ, что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответа [4, 8].

Тофацитиниб быстро абсорбируется, пик концентрации в плазме достигается через 0,5–1 ч после приема, стабильный уровень при дозировании дважды в день достигается через 24–48 ч [9]. Биодоступность таблеток тофацитиниба составляет 74%. Клиренс тофацитиниба осуществляется через метаболизм в печени (70%) и почечную экскрецию (30%). Препарат быстро элиминируется, период полужизни составляет около 3 ч [9].

Терапевтическая эффективность тофацитиниба в виде монотерапии [10–12] или комбинированной терапии с метотрексатом (МТ), другими сБПВП [12–16] у пациентов с РА была показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (ORAL studies) длительностью 6–24 месяца, в которые включались либо пациенты, ранее не получавшие МТ [10], либо имевшие неадекватный ответ на ≥1 сБПВП/ГИБП [11–15] или на ≥1 ингибитор ФНО-α [16]. Эффективность тофацитиниба оценивалась в сравнении с плацебо и/или адалимумабом в исследованиях ORAL Scan, ORAL Standard, Oral Sync, ORAL Step и ORAL Strategy у пациентов с недостаточным эффектом МТ [12–14], ≥ сБПВП/ГИБП [15] или ≥ 1 ингибитор ФНО-α [16]. Суммарные данные по эффективности тофацитиниба представлены в *таблицах 1 и 2*.

● **Таблица 1.** Эффективность тофацитиниба (монотерапия или комбинация с сБПВП) в дозе 5 или 10 мг дважды в день у больных РА с неадекватным ответом на сБПВП/ГИБП в 6-месячном [11, 16], 12-месячном [12, 14, 15] или 24-месячном [13] РКИ 3 фазы [11, 13–16] или 3b/4 фазы [12]

● **Table 1.** Tofacitinib efficacy (monotherapy or combination with sDMARD) at a dose of 5 or 10 mg twice daily in RA patients with an undecadent response to sDMARD/GEBA in 6-month [11, 16], 12-month [12, 14, 15] or 24-month [13] RCT 3 phase [11, 13–16] or 3b/4 phase [12].

Исследование (предшествующая терапия)	Длительность (мес.)	Лечение (п больных)	Ответ по критериям ACR (% больных)			Ремиссия (% больных)	Низкая активность (% больных)	Динамика HAQ-DI
			ACR20	ACR50	ACR70			
ORAL Scan [13] (не ответившие на МТ)	6	Тофа 5 + МТ (321)	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***	-0,40
		Тофа 10 + МТ (316)	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***	-0,54***
		Пл + МТ (160)	25,3	8,4	1,3	1,6	3,3	-0,15
ORAL Standard [14] (не ответившие на МТ)	6	Тофа 5 + МТ (204)	51,5***	37*	20*	6,2*		-0,55***
		Тофа 10 + МТ (201)	52,6***	35*	22*	12,5***		-0,61***
		АДА + МТ (204)	47,2***	29*	10*	6,7*		-0,49***
		Пл + МТ (108)	28,3	12	2,5	1,1		-0,24
ORAL Sync [15] (не ответившие на сБПВП/ГИБП)	6	Тофа 5 + сБПВП (315)	52,1***	34***	13***	8,5**		-0,44***
		Тофа 10 + сБПВП (318)	56,6***	36***	16***	12,5***		-0,53***
		Пл + сБПВП (159)	30,8	12,5	3,1	2,6		-0,16
ORAL Step [16] (не ответившие на иФНО-α)	3	Тофа 5 + МТ (133)	41,7**	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*	-0,43***
		Тофа 10 + МТ (134)	48,1***	27,8***	10,5**	8,8*	20,8***	-0,46***
		Пл + МТ (132)	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0	-0,18
ORAL Strategy [12] (не ответившие на МТ)	6	Тофа 5 (384)	65	38	18	10	21	-0,52
		Тофа 5 + МТ (376)	73	46	25	12	27	-0,58
		Ада + МТ (386)	71	44	21	12	27	-0,54
	12	Тофа 5 (384)	62	39	21	11	23	-0,57
		Тофа 5 + МТ (376)	70	48	29	15	27	-0,62
		Ада + МТ (386)	68	46	16	17	33	-0,63
ORAL Solo [11] (не ответившие на сБПВП/ГИБП)	3	Тофа 5 (243)	59,8***	31,1***	15,4***	5,6	12,5*	-0,5***
		Тофа 10 (245)	65,7***	36,8***	0,3***	8,8	17,0***	-0,57***
		Пл (122)	26,7	12,5	5,8	4,4	5,3	-0,2

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; Тофа 5 – доза тофацитиниба 5 мг х 2 раза в день; Тофа 10 – доза тофацитиниба 10 мг х 2 раза в день; Ада – адалимумаб 40 мг подкожно раз в 2 недели; Пл – плацебо; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index Score.

● **Таблица 2.** Эффективность монотерапии тофацитинибом в дозе 5 или 10 мг дважды в день у больных РА, не получавших ранее МТ, 24-месячное РКИ ORAL Start 3 фазы [10]

● **Table 2.** Effectiveness of monotherapy with tofacitinib in a dose of 5 or 10 mg twice a day in RA patients who have not received MT before - 24-month RCT ORAL Start 3 phase [10]

Исследование	Длительность (мес.)	Лечение (п больных)	Ответ по критериям ACR (% больных)			Ремиссия (% больных)	Низкая активность (% больных)	Динамика HAQ-DI
			ACR20	ACR50	ACR70			
ORAL Start [10]	6	Тофа 5 (373)	71,3***	46,6***	25,5***	14,6*	27,8***	-0,8***
		Тофа 10 (397)	76,1***	56,4***	37,7***	21,8*	38,2***	-0,9***
		МТ (186)	50,5	26,6	12,0	7,6	14,0	-0,6
	12	Тофа 5 (373)	64,2***	49,3***	34,4***	20,8***	34,8***	-0,9***
		Тофа 10 (397)	64,2***	49,2***	37,6***	22,3***	36,0***	-1,0***
		МТ (186)	42,4	28,3	15,2	9,9	15,8	-0,7

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; Тофа 5 – доза тофацитиниба 5 мг x 2 раза в день; Тофа 10 – доза тофацитиниба 10 мг x 2 раза в день; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index Score.

По результатам этих исследований можно заключить:

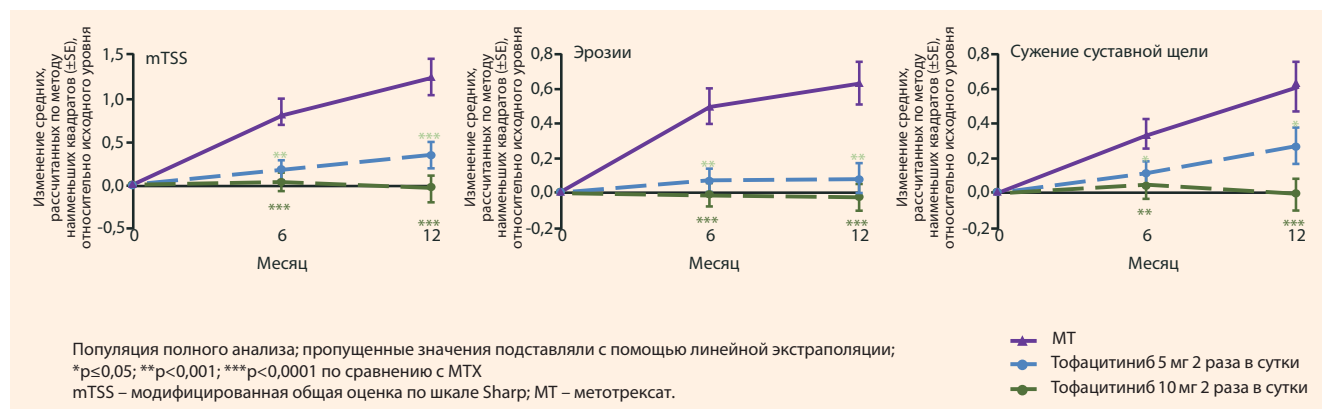
1. Добавление тофацитиниба к МТ или другому СБПВП позволяет достичь эффекта у достоверно большего процента больных [13–16].
2. Эффект тофацитиниба развивается быстро: статистически выше ответ по ACR20, ACR50 и ACR70 через 2–4 недели ($p < 0,05$ в сравнении с плацебо [14, 16] или с исходными параметрами [13, 15]).
3. Назначение тофацитиниба позволяет быстро улучшить функциональное состояние больных: уже через 3 месяца отмечается достоверное улучшение [14–16], в ряде исследований улучшение функции (с достижением клинически значимой разницы в значении индекса HAQ-DI) отмечалось уже через 2 недели [13, 18].
4. Эффект тофацитиниба через 6 месяцев по критериям ACR20, ACR50, ACR70 достоверно выше ($p < 0,05$; post hoc-анализ РКИ ORAL Scan), чем в группе сравнения, независимо от дозы МТ – низкой ($\leq 12,5$ мг/нед), средней ($> 12,5$ – $< 17,5$ мг/нед) или высокой ($\geq 17,5$ мг/нед) [17].
5. Эффект тофацитиниба в дозе 5 мг дважды в день в ряде РКИ сопоставим с эффектом препарата в дозе 10 мг дважды в день [14–16].

6. Эффект тофацитиниба в комбинации с МТ сопоставим с эффектом адалимумаба в комбинации с МТ [12].
7. Монотерапия тофацитинибом не уступает по эффективности его комбинации с МТ или другими СБПВП [10].
8. Тофацитиниб подавляет рентгенологическое прогрессирование деструкции в суставах [13]: достоверно меньшее нарастание счета эрозий, сужений и общего счета Шарпа (рис. 1) по сравнению с МТ, более 80% больных не демонстрируют прогрессирования через 6 и 12 месяцев терапии тофацитинибом даже при наличии неблагоприятных факторов, прогнозирующих быстрое прогрессирование деструкции (позитивность по АЦЦП и/или РФ, высокая активность по DAS28, наличие эрозивного артрита) (рис. 2) [13, 19].
9. У больных, не получавших ранее МТ, эффект тофацитиниба достоверно выше, чем в группе больных, получивших МТ [10].

Эти данные привели к пересмотру рекомендаций EULAR и отечественных рекомендаций по ведению больных РА: тофацитиниб рекомендован к применению у больных, неадекватно отвечающих на СБПВП, наряду с ГИБП, то есть во второй линии терапии больных РА [1, 20].

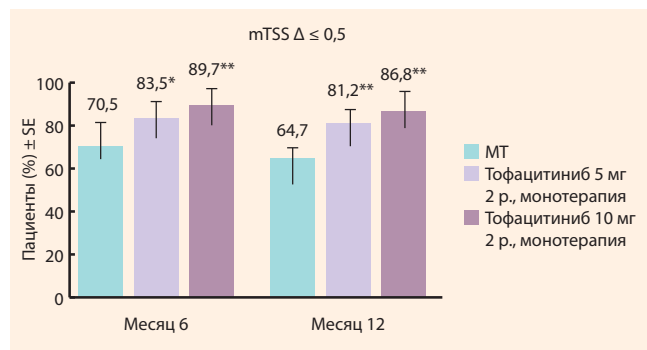
● **Рисунок 1.** Исследование ORAL Start: динамика счета эрозий, сужений и общего счета Шарпа (mTSS) на фоне тофацитиниба или МТ

● **Figure 1.** ORAL Start Study: Dynamics of Erosion Counting, Narrowing Counting and modified Total Sharp Score (mTSS) against the background of tofacitinib or MT



● **Рисунок 2.** Исследование ORAL Start: процент больных с отсутствием рентгенологического прогрессирования на фоне тофацитиниба или МТ

● **Figure 2.** ORAL Start study: Percentage of patients with no radiological progression against the background of tofacitinib or MT



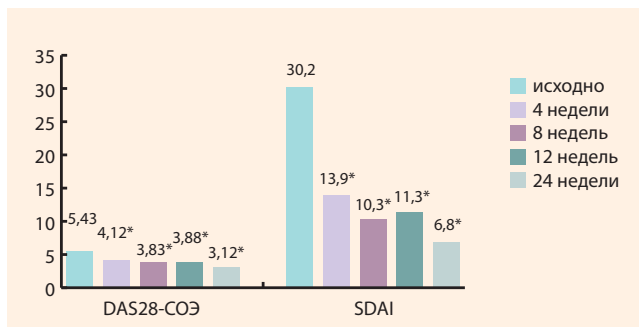
Отечественные данные анализа эффективности тофацитиниба (во 2-й линии терапии при неэффективности сБПВП или в 3-й линии терапии при неэффективности ГИБП) у 41 больного достоверным РА, резистентного к терапии сБПВП или ГИБП, подтвердили данные о выраженном эффекте препарата [21]. Шестимесячный период лечения закончили 32 пациента (рис. 3, 4). На фоне терапии тофацитинибом наблюдалось быстрое снижение клинико-лабораторных параметров воспаления: через 4 недели достоверно уменьшилось число припухших суставов (ЧПС) ($p < 0,01$), СРБ ($p < 0,01$), составных индексов активности (DAS28-COЭ и SDAI; $p < 0,01$) (рис. 3). К 6 месяцам терапии у 83,4% пролеченных в эти сроки больных была достигнута ремиссия или низкая активность РА (рис. 4). Также отмечена быстрая нормализация функции больного (индекс HAQ $\leq 0,5$): через 3 месяца у 35% больных, а к 6 месяцам у 67% больных отмечалась нормальная функциональная способность в повседневной жизни (рис. 4). Авторы отметили быстрое уменьшение количества и размеров ревматоидных узелков на фоне терапии. Отмечено, что различий в эффективности тофацитиниба во 2-й или 3-й линии терапии нет. При этом не отмечено нежелательных реакций (НР), которые послужили бы причиной отмены тофацитиниба.

Особый интерес привлекают данные длительного использования тофацитиниба. Известны данные об эффективности и безопасности тофацитиниба у 4967 больных РА, участвовавших в продленных исследованиях (LTE) [22], из них 1757 пациентов получали монотерапию тофацитиниба в дозе 5 или 10 мг дважды в день и 3210 – комбинацию тофацитиниба в тех же дозах с сБПВП (рис. 5). В таблице 3 приведены суммарные данные по достижению ответа по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 через 1 и 72 месяца монотерапии тофацитинибом и его комбинации с сБПВП. Видно, что тофацитиниб демонстрирует устойчивый эффект в течение 72 месяцев, при этом принципиальных различий в эффективности препарата в зависимости от дозы или от режима

лечения (монотерапия или комбинированная терапия) не отмечается. Такие же данные получены и при анализе динамики индексов DAS28 и CDAI, а также функционального индекса HAQ-DI (табл. 4). Через 72 месяца все пациенты, закончившие прием тофацитиниба в этот срок, достигли ремиссии или низкой активности РА и по индексу DAS28, и по индексу CDAI; функциональный индекс HAQ-DI во всех случаях был $< 0,5$, что говорит о полном восстановлении функции больных, средняя длительность заболевания которых к моменту назначения тофацитиниба варьировала от 5,4 до 9,1 года. У больных, которым была отменена сопутствующая терапия сБПВП (перевод в режим монотерапии), в течение последующих 12 месяцев сохранялся достигнутый эффект (оценка по DAS28, CDAI и HAQ-DI). При присоединении к монотерапии тофацитинибом сБПВП средний DAS28, CDAI и HAQ-DI через 12 месяцев после изменения режима лечения стали ниже, чем на момент перевода.

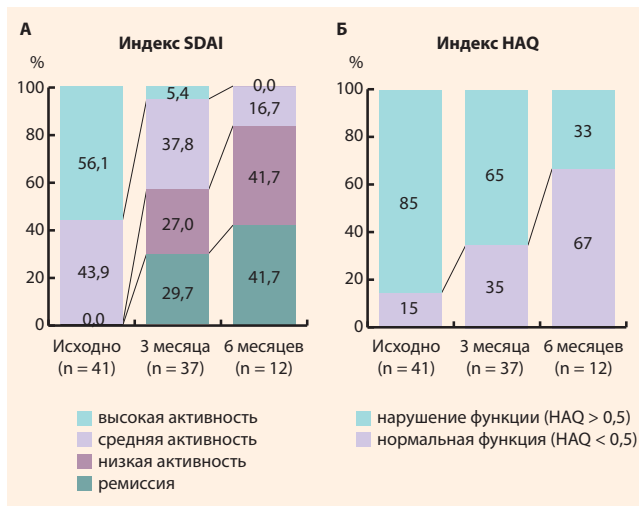
● **Рисунок 3.** Динамика индексов активности на фоне приема тофацитиниба 5 мг дважды в день

● **Figure 3.** Dynamics of activity indices on the background of tofacitinib 5 mg twice a day

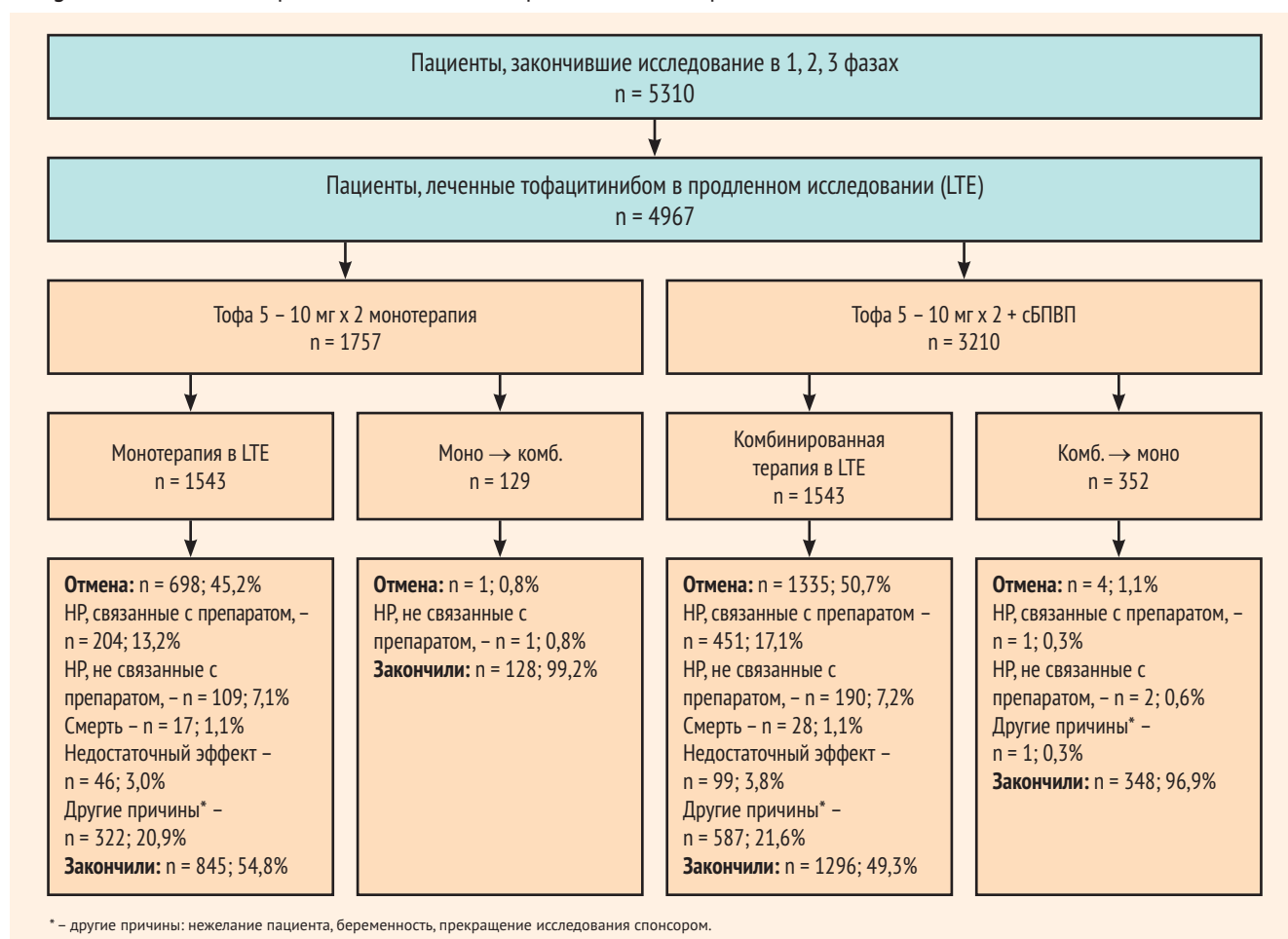


● **Рисунок 4.** Достижение ремиссии, низкой активности РА (А) и нормализации функции больных (Б) на фоне комбинированной терапии тофацитинибом и сБПВП

● **Figure 4.** Achieving remission, low RA (A) activity and normalization of patient (B) function in combination therapy with tofacitinib and sDMARD



- **Рисунок 5.** Распределение больных, включенных в открытую продленную фазу исследований (LTE)
 ● **Figure 5.** Distribution of patients included in the open extended trial phase (LTE)



- **Таблица 3.** Ответ по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 через 1 и 72 месяца терапии тофацитинибом (% больных)

- **Table 3.** Response to ACR20, ACR50 and ACR70 criteria after 1 and 72 months of tofacitinib therapy (% of patients)

Доза тофацитиниба и режим терапии	ACR20	ACR50	ACR70
Через 1 месяц			
5 мг дважды в день, монотерапия	76,8	53,1	32,1
5 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	71,1	47,5	26,1
10 мг дважды в день, монотерапия	75,1	52,4	34,1
10 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	71,4	44,8	24,6
Через 72 месяца			
5 мг дважды в день, монотерапия	71,1	47,5	26,1
5 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	82,8	60,3	37,1
10 мг дважды в день, монотерапия	84,6	56,4	35,9
10 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	100	52,6	36,8

- **Таблица 4.** Динамика индексов DAS28, CDAI и индекса HAQ-DI на фоне лечения тофацитинибом через 1 и 72 месяца (средняя разность с исходным значением)

- **Table 4.** Dynamics of DAS28, CDAI and HAQ-DI indices on the background of tofacitinib treatment after 1 and 72 months (average difference with the initial value)

Доза тофацитиниба и режим терапии	DAS28	CDAI	HAQ-DI
Через 1 месяц			
5 мг дважды в день, монотерапия	-2,53	-23,9	-0,60
5 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	-2,45	-22,19	-0,54
10 мг дважды в день, монотерапия	-2,69	-25,41	-0,60
10 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	-2,44	-23,45	-0,55
Через 72 месяца			
5 мг дважды в день, монотерапия	-3,03	-30,41	-0,62
5 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	-2,82	-27,81	-0,55
10 мг дважды в день, монотерапия	-2,95	-28,88	-0,73
10 мг дважды в день в комбинации с сБПВП	-2,82	-31,57	-0,73

Безопасность, оцененная при длительном использовании тофацитиниба, оказалась довольно высокой. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) во всех пролеченных группах больных были бронхит, назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Отмена из-за НЯ, связанных с лечением, была при монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг х 2 раза в день у 25,4% больных и в дозе 10 мг х 2 раза в день – у 19,2%. При комбинации с СБВП отмена из-за НЯ была у 27,4% больных, получавших 5 мг тофацитиниба 2 раза в день, и 24,4% больных, получавших дозу 10 мг х 2 раза в день. Отмена в течение 30 дней после перевода больных с монотерапии на комбинированную терапию была у 2,2% больных при дозе тофацитиниба 5 мг х 2 раза в день (наиболее часто тошнота и артериальная гипертензия) и у 0% при дозе 10 мг х 2 раза в день (наиболее часто инфекция мочевыводящих путей и артериальная гипертензия). При присоединении СБВП к терапии тофацитинибом отмена из-за НЯ была у 1,0% больных

при дозе препарата 5 х 2 раза в день и у 0,8% при дозе 1–2 раза в день (наиболее часто тошнота и артериальная гипертензия).

Длительный период лечения тофацитинибом (в анализ включены данные по лечению больных РА тофацитинибом в срок до 96 месяцев) [22] позволил рассчитать риск развития серьезных НЯ, серьезных инфекций, новообразований (за исключением немеланомного рака кожи), лимфом. В целом риск отмены из-за НЯ невысок. Наибольший риск отмечен для развития серьезных инфекций, особенно при использовании СБВП и глюкокортикоидов (ГК). Риск развития туберкулеза (ТБС) при длительном применении тофацитиниба минимален. Риск развития новообразований и лимфом несколько выше при комбинации тофацитиниба с СБВП (табл. 5). Переносимость тофацитиниба при длительном использовании сопоставима с сообщениями о его переносимости в РКИ, а частота прекращения лечения из-за НЯ сопоставима с сообщениями о переносимости других вариантов

● **Таблица 5.** Риск развития НЯ, вызывающих особый интерес
● **Table 5.** Risk of AE development of particular interest

	Монотерапия, n = 1543		Комбинированная терапия, n = 2631	
	Тофа 5 мг х 2, n = 496	Тофа 10 мг х 2, n = 1047	Тофа 5 мг х 2, n = 775	Тофа 10 мг х 2, n = 1856
Пациенто-лет	1788,61	3344,8	2770,54	5656,52
Отмена из-за НЯ: n (%)	126 (25,4)	201 (19,2)	212 (27,4)	452 (24,4)
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	7,13 (5,94-8,49)	6,06 (5,25-6,96)	7,82 (6,80-8,95)	8,06 (7,33-8,84)
Серьезные НЯ: n	150	257	207	544
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	9,42 (7,98-11,06)	8,41 (7,41-9,50)	8,36 (7,26-9,58)	10,75 (9,86-11,69)
Серьезные инфекции, n	43	83	60	188
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	2,42 (1,75-3,28)	2,49 (1,98)	2,22 (1,70-2,86)	3,35 (2,89-3,86)
Серьезные инфекции при использовании ГК, n	28	40	35	126
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	2,77 (1,84-4,01)	2,63 (1,88-3,58)	2,59 (1,80-3,60)	4,21 (3,51-5,02)
Серьезные инфекции без использования ГК, n	15	43	25	62
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	1,95 (1,09-3,22)	2,37 (1,72-3,20)	1,86 (1,20-2,74)	2,36 (1,81-3,02)
Herpes zoster, n	67	81	71	220
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	4,12 (3,19-5,23)	2,55 (2,02-3,17)	2,79 (2,18-3,51)	4,19 (3,65-4,78)
Herpes zoster при использовании ГК, n	44	42	36	120
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	4,89 (3,55-6,56)	2,91 (2,10-3,94)	2,81 (1,97-3,89)	4,32 (3,58-5,17)
Herpes zoster без использования ГК, n	23	39	36	100
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	3,16 (2,01-4,75)	2,24 (1,60-3,07)	2,76 (1,92-3,84)	4,04 (3,29-4,91)
ТБС, n	3	5	4	12
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	0,17 (0,04-0,49)	0,15 (0,05-0,35)	0,15 (0,04-0,37)	0,21 (0,11-0,37)
Новообразования, n	18	26	35	45
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	1,01 (0,60-1,59)	0,78 (0,51-1,14)	1,28 (0,89-1,78)	0,80 (0,58-1,07)
Лимфома, n	1	1	3	6
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	0,06 (0,00-0,31)	0,03 (0,00-0,17)	0,11 (0,02-0,32)	0,11 (0,04-0,23)

Примечание: Тофа – тофацитиниб, IR – относительный риск; 95%CI – 95% доверительный интервал.

терапии РА в исследованиях с продленным открытым периодом [23–25].

Следует отметить, что риск развития серьезных НЯ выше у больных в возрасте ≥ 65 лет (для обеих доз), риск развития серьезных инфекций (при дозе 5 мг дважды в день) и риск отмены из-за серьезных НЯ также выше у больных ≥ 65 лет [26].

Представляет интерес еще один аспект возможного применения тофацитиниба. В 2018 г. опубликован случай лечения 76-летней больной с активным РА (длительность болезни 16 лет) и нарушением функции почек вследствие вторичного амилоидоза (АА-амилоидоз) и иммуноглобулина А (Ig-A) нефропатии (IgАН), подтвержденных морфологически (биопсия почки) [27]. Больная последние годы получала ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, голимумаб), тоцилизумаб и абатацепт. На фоне абатацепта при отсутствии подавления активности РА (активный полиартрит, СРБ – 7,34 мг/дл при норме до 0,30) у больной отмечено ухудшение функции почек: креатинин 1,18 мг/дл (норма 0,41–0,75), протеинурия до 2,6 г/сут, более 100 эритроцитов в поле зрения в осадке мочи. Абатацепт был отменен, и больной был назначен тофацитиниб, что позволило подавить активность РА (через 1 год достигнута клиническая ремиссия), при этом уменьшились уровень креатинина до 0,97 мг/дл, протеинурия до 0,04 г/сут, концентрация IgA с 583 до 301 мг/дл и сывороточный амилоидный альбумин (САА) – с 192 до 8,4 mg/dl. Известно, что продукция САА, приводящая к развитию амилоидоза, контролируется синергическим эффектом провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6 [28]. Ингибиторы JAK блокируют индуцированную ИЛ-6 продукцию САА ревматоидными фибробласто-подобными синовиоцитами и гепатоцитами [29]. Была показана возможность снижать уровень САА и ИЛ-6 на фоне терапии тофацитинибом [30]. А поскольку JAK контролируют сигнальные пути многих цитокинов,

кроме ИЛ-6, которые вовлечены в иммуногенность, воспаление и гематопоез [31, 32], терапия тофацитинибом может позитивно влиять на течение и АА-амилоидоза, и IgАН. Эти данные говорят о возможности удачного лечения проявлений вторичного амилоидоза при РА, грозного осложнения, способного привести к летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетный синтетический препарат тофацитиниб демонстрирует быстрое развитие эффекта (за первые 4–8 недель), сопоставимого с эффектом ГИБП, так что в Кохрейновском систематическом обзоре и метаанализе 2017 г. эффективность (и переносимость) ГИБП и тофацитиниба сранивалась с контролем в одной группе [33]. Тофацитиниб демонстрирует выраженный эффект и при применении его в режиме монотерапии, что создает возможность лечения больных с множественной непереносимостью СБПВП или резистентностью к ним. Выраженных различий в эффективности дозы тофацитиниба 5 мг дважды в день, по сравнению с дозой 10 мг дважды в день, не отмечается. Представляется, что необходимость увеличения дозы препарата должна обсуждаться при отсутствии достижения цели лечения на фоне 10 мг/сут (в соответствии с концепцией Treat to Target) в течение 6 месяцев, альтернативным решением может быть перевод больных с монотерапии тофацитинибом на комбинированную терапию с МТ и другими СБПВП. При применении тофацитиниба в длительные сроки отмечается устойчивый эффект без нарастания риска НЯ. Есть данные о возможности уменьшения клинико-лабораторных проявлений АА-амилоидоза у больных РА. При этом препарат обладает удовлетворительной переносимостью, сопоставимой с таковой при других вариантах лечения больных РА.



Поступила/Received 20.10.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 960-977.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631-637.
- Winthrop K.L., Strand V., van der Heijde D.M., et al. The unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2016. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(4 Suppl 98): 69-76.
- Meyer D.M., Jesson M.I., Li X., et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm.* 2010; 7: 41.
- Karaman M.W., Herrgard S., Treiber D.K., et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2008; 26: 127-132.
- Hodley J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumat.* 2016; 34: 318-328.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(4):409-19. [Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *[Nauchno-prakticheskaya revmatologiya] Scientific and practical rheumatology.* 2017; 55(4):409-19.] (In Russ).
- Maeshima K., Yamaoka K., Kubo S., et al. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-gamma and interleukin-17 production by human CD4+ T cells. *Arthr Rheum.* 2012; 64: 1790-1798.
- Pfizer Ltd. Xeljanz (tofacitinib): summary of product characteristics. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf. Accessed 31 Oct 2017.
- Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2377-2386.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 495-507.
- Fleischmann R., Mysler E., Hall S., et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 390: 457-468.
- 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. *Arthr Rheum.* 2013; 65:559-570.
- Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 508-519.
- Kremer J., Li Z.G., 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: 253-261.
16. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., 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 randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381: 451-460.
 17. Fleischmann R., Mease PJ., Schwartzman S., et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheum.* 2017; 36: 15-24.
 18. Strand V., van Vollenhoven R.F., Lee E.B., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1031-1041.
 19. Landewe R.B., Connell C.A., Bradley J.D., et al. Is radiographic progression in modern rheumatoid arthritis trials still a robust outcome? Experience from tofacitinib clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 212.
 20. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. академика РАН Насонова Е.Л. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2017, 456 с. [Russian clinical recommendations. Rheumatology. Edited by Academician Nasonov E.L. M.: «GEOTAR-Media». 2017, 456 c.] (In Russ).
 21. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В. и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Совр ревматология.* 2016; 10 (2): 17-23.
 - [Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., et al. Efficacy and safety of tofacitinib therapy in patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: preliminary results of an open clinical study. *[Sovr revmatologiya] Modern rheumatology.* 2016; 10 (2): 17-23.] (In Russ).
 22. Fleischmann R., Wollenhaupt J., Takiya L., et al. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open.* 2017; 3:e000491. doi:10.1136/rmdopen.2017-000491.
 23. Fleischmann R., van Vollenhoven R.F., Vencovsky J., et al. Long-term maintenance of certolizumab pegol safety and efficacy, in combination with methotrexate and as monotherapy, in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Ther.* 2017; 4: 57-69.
 24. Klareskog L., Gaubitz M., Rodriguez-Valverde V., et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: 238-247.
 25. Furst D.E., Kavanaugh A., Florentius S., et al. Final 10-year effectiveness and safety results from study DEO20: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to standard therapy. *Rheumatology.* 2015; 54: 2188-2197.
 26. Curtis J.R., Schulze-Koops H., Takiya L., et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35: 390-400.
 27. Watanabe T., Hattori T., Ogawa S.Y., Jodo S. Successful treatment with tofacitinib for renal disorder due to amyloid A amyloidosis and immunoglobulin A nephropathy in patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36:683-684.
 28. Hagihara R., Nishikawa T., Isobe T., et al. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314: 363-369.
 29. Migita K., Koga T., Komori A., et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2309-2317.
 30. Migita K., Izumi Y., Jiuchi Y., et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014; 175: 208-214.
 31. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 318-328.
 32. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarin A., et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 843-862.
 33. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E., et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591.

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 MT, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности¹

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус

Регистрационный номер: ЛП-002026. Торговое наименование: Яквинус. Международное непатентованное или группировочное наименование: тофацитиниб. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: селективный ингибиторы тирозинкиназы. Фармакологические свойства: Тобифацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор тирозинкиназы, селективный ингибитор тирозинкиназы, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование тирозинкиназы и тирозинкиназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих респонсоров, содержащих гистидин, в отношении нескольких цитоклинов, включая IL-2, -4, -6, -13, -17, -21. Кроме того, ингибирование тирозинкиназы-3 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитоклинов, таких как IL-6 и IL-23. 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). Тобифацитиниб показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Противопоказания: Повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (с наличием серологических маркеров 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-1, ИЛ-6, ИЛ-12/ИЛ-23), моноклональные антитела CD20, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтерлейкины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммуносупрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции, тяжелой инфекции, активной инфекции, включая локализованную, 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). С осторожностью: Препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенном риске поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности. Женщины с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективные средства контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата. Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус. Особые указания и дозы. Внутренняя зависимость от приема пищи. Ревматоидный артрит. Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным препаратом. Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в сутки. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в сутки, в зависимости от клинического ответа на терапию. Поддерживающая доза. Поддерживающая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со БПВП. Базисный препарат. Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения базисного препарата умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»). Язвенный колит. Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель и 5 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии. Индукционная терапия прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для «рефрактерных» пациентов, таких как пациенты, которые не отвечают на поддерживающую терапию ингибиторами ФНО, следует рассмотреть возможность продолжения лечения с применением дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. Побочные действия. Наиболее частые серьезные нежелательные реакции, отмечавшиеся на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, включали головную боль, инфекцию верхних дыхательных путей, насморк, артериальную гипертензию, тошноту и диарею. Серьезные нежелательные реакции. При активном воспалительном артрите наиболее часто регистрируемые нежелательные реакции были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, насморк, фарингит. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным воспалительным артритом, сопоставим с профилем безопасности, соответствующим профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом, базисным препаратом. У пациентов с ревматоидным артритом наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, инфекция верхних дыхательных путей, повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), концентрические отеки в плазме крови, гиперестезия, гиперлипидемия и головная боль. Язвенный колит. Нежелательные реакции представляли собой повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, насморк, париксиз и головную боль. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Условия отпуска. Отпускается по рецепту.

Список литературы

1. Яквинус®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002026-160313. 2. Zerbini CA, Lomolino AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;28(4):319-321. 3. Blase PJ, 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, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



JAKвинус
тофацитиниб

PXE16-002026-001 of 01.12.2018