

Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье представлен обзор основных сведений об эффективности и безопасности препарата тофацитиниб, месте препарата в лечении больных ревматоидным артритом (РА) в соответствии с современными международными и российскими рекомендациями. Представлены данные о механизме действия ингибиторов янус-киназ, спектре цитокинов, подавляемых тофацитинибом. Изложены результаты основных рандомизированных контролируемых исследований, в которых показана высокая клиническая эффективность препарата у пациентов, не ответивших на метотрексат (МТ) и другие синтетические классические базисные противовоспалительные (скБПВП), генно-инженерные биологические препараты, равнозначная эффективность тофацитиниба при назначении в виде монотерапии или в комбинации с МТ или другими скБПВП, с адалимумабом. Проанализирована безопасность применения тофацитиниба при длительном приеме (до 9,5 года). Отдельно представлены данные по переносимости тофацитиниба в отношении сердечно-сосудистой системы с учетом предложений, обсуждаемых на последнем конгрессе EULAR 2022 г. Представлены данные о низкой частоте серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, включая венозные тромбозы и тромбоэмболии за длительный период наблюдения, о риске развития данных нежелательных явлений, который был не выше, чем на селективном ингибиторе янус-киназ барицитинибе. Описаны изменения лабораторных показателей на фоне приема тофацитиниба (гемоглобина, количества нейтрофилов, концентрации аминотрансфераз). Продемонстрированы отечественные данные применения тофацитиниба в лечении больных РА. Показана связь между ранним клиническим ответом на тофацитиниб (5 мг дважды в сутки) и снижением активности РА через 3 и 6 мес. у больных РА. Тофацитиниб в условиях реальной клинической практики продемонстрировал раннее развитие эффекта (к 12-й неделе) в группе пациентов, не ответивших на МТ и в 60% случаев на генно-инженерные биологические препараты, в отношении показателей воспалительной активности РА и функционального состояния пациентов. Отечественные авторы отметили высокую безопасность тофацитиниба. Сообщается о регистрации отечественного дженерика оригинального препарата тофацитиниба, зарегистрированного по тем же показаниям: РА, псориатический артрит, бляшечный псориаз, язвенный колит.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, дженерик, эффективность, безопасность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет.* 2022;16(21):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article presents a review of the basic data on the efficacy and safety of the drug tofacitinib, the place of the drug in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients according to current international and Russian recommendations. Data on the mechanism of action of Janus kinase inhibitors, the spectrum of cytokines inhibited by tofacitinib is presented. The results of major randomised controlled trials demonstrating high clinical efficacy in patients who have not responded to methotrexate (MT) and other synthetic classical anti-rheumatic drugs (SCARDs), genetically engineered biologic drugs, are presented, with equal efficacy of tofacitinib when given as monotherapy or in combination with MT or other SCARDs, with adalimumab. The safety of tofacitinib with long-term treatment (up to 9.5 years) is analysed. The cardiovascular tolerability of tofacitinib is presented separately, considering the proposals discussed at the last EULAR 2022 Congress. The low incidence of serious cardiovascular adverse events, including venous thrombosis and thromboembolism over the long-term follow-up period, and

the risk of these adverse events, which was no higher than on the selective Janus kinase inhibitor baricitinib, are presented. Changes in laboratory parameters (haemoglobin, neutrophil count, aminotransferase concentration) during tofacitinib administration are described. Domestic data on the use of tofacitinib in the treatment of RA patients is demonstrated. An association was shown between early clinical response to tofacitinib (5 mg twice daily) and a reduction in RA activity after 3 and 6 months in RA patients. Tofacitinib in real clinical practice showed early development of effect (by week 12) in the group of patients who did not respond to MT and in 60% of cases to genetically engineered biologic drugs, with respect to indicators of inflammatory activity of RA and functional status of patients. Domestic authors have noted the high safety of tofacitinib. A domestic generic version of the original drug tofacitinib has been reported to be registered for the same indications: RA, psoriatic arthritis, plaque psoriasis, ulcerative colitis.

Keywords: Janus kinase inhibitors, tofacitinib, generic, efficacy, safety

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: results of 10 years of use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(21):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На рубеже XX и XXI вв. вследствие открытия роли многочисленных цитокинов, лежащих в основе патогенеза аллергических, воспалительных и аутоиммунных расстройств, был разработан и внедрен в практику большой класс высокоэффективных терапевтических моноклональных антител и рекомбинантных белков, которые нацелены на ингибирование цитокинов и их рецепторы и (или) патологическую активацию клеток иммунной системы [1, 2]. Внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно изменило возможности подавления активности и прогрессирования при ревматоидном артрите (РА), серонегативных спондилоартропатиях, воспалительных заболеваниях кишечника с явным улучшением исходов данных заболеваний. Именно появление ГИБП позволило сформулировать основные принципы стратегии лечения воспалительных ревматических заболеваний с обозначением основной цели лечения – достижение ремиссии или низкой активности у всех пациентов [3–6].

Следующей важной вехой в оптимизации лечения хронических воспалительных заболеваний суставов явилась разработка и внедрение синтетических препаратов – ингибиторов янус-киназ (ИЯК), что позволило расширить арсенал лекарственных средств клиницистов и облегчить подбор наиболее эффективной терапии пациентам, недостаточно ответившим на синтетические классические базисные противовоспалительные препараты (скБПВП) и ГИБП. Недаром в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (The European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR) был добавлен еще один принцип ведения больных РА: «Пациентам требуется доступ к нескольким препаратам с различными механизмами действия для устранения гетерогенности РА; им может потребоваться несколько последовательных терапий в течение жизни» [7]. Терапевтическим действием ИЯК является обратимое блокирование аденозинтрифосфата – связывающего участка янус-киназ. Обратимость блокирования янус-киназ разного класса определяет быстроту как развития, так и прекращения противовоспалительного, иммуномодулирующего и анальгетического эффекта препаратов после их назначения и отмены. В зависимости от селектив-

ности к различным янус-киназам препараты подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы янус-киназ и селективные ИЯК барицитиниб и упадацитиниб.

Первым представителем класса ИЯК является тофацитиниб (ТОФА), который зарегистрирован для лечения РА [8], псориатического артрита [9, 10], а также язвенного колита [11]. ТОФА классифицируется как таргетный сБПВП [12] и включен в европейские [7] и российские [13] клинические рекомендации по лечению РА, а также в рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology) по лечению псориатического артрита [14].

Ингибция ТОФА янус-киназ 1-го, 2-го и 3-го типа и тирозин-киназы приводит к подавлению активности различных провоспалительных цитокинов. В частности, ТОФА эффективно ингибирует индуцированное интерлейкином (IL) 15 фосфорилирование белков – преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription proteins – STAT) STAT5 и индуцированное IL-6 фосфорилирование STAT1 и STAT3 [15]. Как IL-15, так и IL-6 зависят от JAK1, а IL-15 также зависит от JAK3. ТОФА ингибирует GM-CSF-индуцированное фосфорилирование STAT5 – сигнальное событие, опосредованное JAK2. ТОФА ингибировал острую липополисахарид-индуцированную воспалительную реакцию, которая зависит от интерферона (IFN) γ и STAT1. ТОФА ингибирует и выработку фактора некроза опухоли (ФНО) α , в то время как выработка противовоспалительного цитокина IL-10 усиливается. Эти результаты были интерпретированы как согласующиеся с ингибированием передачи сигналов IFN- γ ТОФА посредством блокады JAK1. ТОФА оказывает ингибирующее влияние и на выработку IL-12, -21, -23 [16].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

У пациентов с РА клиническая эффективность и безопасность ТОФА была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) программы ORAL (табл. 1). В РКИ участвовало более 6000 пациентов, длительность наблюдения составляла до 8 лет [17–23]. Эти исследования показали, что ТОФА эффективен в отношении подавления активности, улучшения функции и качества жизни при раннем и развернутом РА [24] в качестве

● **Таблица 1.** Рандомизированные контролируемые исследования программы ORAL

● **Table 1.** Randomised controlled trials of the ORAL programme

Показатель	Не ответившие на скБВП		Не ответившие на МТ			Не ответившие на иФНО	MT-naïve
Исследование	ORAL Solo (n = 610)	ORAL Sync (n = 792)	ORAL Scan (n = 797)	ORAL Standart (n = 717)	ORAL Strategy (n = 717)	ORAL Step (n = 399)	ORAL Start (n = 952)
Длительность, мес.	6	12	24	6	12	6	24
Фоновое лечение	Нет	скБВП	МТ	МТ	Нет и МТ	МТ	Нет
Особенность исследования	Монотерапия ТОФА	Комбинация с скБВП	Оценка индекса Шарпа на фоне комбинации ТОФА с МТ	Комбинация ТОФА с МТ, активный контроль – адалимумаб	Монотерапия ТОФА и комбинация его с МТ, активный контроль – адалимумаб	Комбинация с МТ	Оценка индекса Шарпа на фоне монотерапии ТОФА

Примечание. МТ – метотрексат; скБВП – синтетические классические базисные противовоспалительные препараты; иФНО – ингибитор фактора некроза опухоли; ТОФА – тофацитиниб.

монотерапии [20] или в комбинации с МТ [21], а также у пациентов, не получавших лечения [23] или рефрактерных к лечению БВП [21] и ингибиторами ФНО (иФНО) [18]. Было доказано, что ТОФА превосходит метотрексат (МТ) [17, 25] и не уступает адалимумабу [19]. Он предотвращает прогрессирование структурных заболеваний суставов с помощью обычной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии [17, 23, 25]. Наибольшее подавление рентгенологической прогрессии наблюдалось у пациентов с более выраженными исходными структурными повреждениями, но улучшение было отмечено и в других группах [26].

Анализ результатов долгосрочных расширенных исследований, являющихся продолжением РКИ 3-й (открытой) фазы, показали длительную эффективность и безопасность ТОФА как в комбинации с МТ и другими БВП, так и в виде монотерапии у пациентов с РА, которая сравнима с терапией ГИБП [27–31].

Оценка переносимости ТОФА в РКИ при РА показала, что развитие наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) определяется механизмом действия ТОФА.

Данные об НЯ, полученные в продленной фазе РКИ (до 9,5 лет), представлены в *табл. 2* [32]. НЯ оценены у всех пациентов (до 114-го месяца), получавших ТОФА в дозе 5 или 10 мг дважды в сутки. Общая экспозиция приема ТОФА составила 16 291 пациенто-год (4683 пациенто-года в популяции, получавшей дозу 5 мг дважды в сутки, и 11 608 пациенто-лет в популяции, получавшей дозу 10 мг дважды в сутки). Выраженность НЯ была легкой (57–59%) или умеренной (36–36%) степени тяжести при приеме ТОФА 5 и 10 мг дважды в сутки соответственно. Отдельные НЯ, которые встречались с частотой $\geq 2\%$, представлены в *табл. 3*.

Наиболее распространенными серьезными НЯ в целом на группу получавших любую дозу ТОФА были инфекции и инвазии (405/4481, 9%), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (246/4481, 5,5%), в том числе пневмония (96/4481, 2,1%), остеоартрит (86/4481, 1,9%), РА (34/4481, 0,8%); 1,1% пациентов сообщили в качестве серьезного НЯ ухудшение состояния.

Относительный риск случаев, связанных со злокачественными новообразованиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью и инфекциями, был $< 0,5$; исключение составляли опоясывающий лишай (*Herpes zoster*), все серьезные инфекции и немеланомный рак кожи.

● **Таблица 2.** Анализ нежелательных явлений при длительном (до 9,5 года) приеме тофацитиниба

● **Table 2.** Analysis of adverse events during long-term (up to 9.5 years) administration of tofacitinib

Тип нежелательного явления	Доза тофацитиниба 2 раза в сутки		Суммарно (n = 4481)
	5 мг (n = 1123)	10 мг (n = 3358)	
Любое, n (%)	1015 (90,4)	3081 (90,0)	4036 (90,1)
Серьезное, n (%)	346 (30,8)	997 (29,7)	1343 (30,0)
Отмена из-за нежелательного явления, n (%)	315 (28,0)	875 (24,0)	1120 (25,0)
Уменьшение дозы, n (%)	75 (14,5)	86 (6,5)	161 (8,7)

● **Таблица 3.** Нежелательные явления, встречавшиеся с частотой больше 2% в рандомизированных контролируемых исследованиях 3-й фазы, %

● **Table 3.** Adverse events occurring with an incidence greater than 2% in randomised controlled phase 3 trials, %

Тип нежелательных явлений	Доза тофацитиниба 2 раза в сутки		Плацебо (n = 681)
	5 мг (n = 1216)	10 мг (n = 1214)	
Инфекции верхних дыхательных путей	4,4	3,9	3,4
Головная боль	4,4	3,2	2,2
Назофарингит	3,9	2,9	2,8
Диарея	3,7	2,8	2,3
Тошнота	2,6	2,1	2,6
Инфекции мочевыводящих путей	2,1	2,0	1,8
Гипертензия	1,6	2,2	1,0
Диспепсия	1,6	2,1	1,6
Периферические отеки	1,4	1,7	2,3
Повышение креатинфосфокиназы в сыворотке крови	0,7	2,1	0,4
Бронхит	1,2	1,1	1,5
Кашель	0,9	1,3	1,6
Артралгии	1,1	0,7	2,3
Ревматоидный артрит	1,4	0,4	2,5
Сыпь	0,3	0,8	0,7

Общий риск развития *Herpes zoster* по РКИ (478 пациентов) составил 4,4 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал (ДИ): 3,8–4,9), но риск был значительно выше в Азии (7,7 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ: 6,4–9,3), у лиц пожилого возраста (1,9, 95% ДИ: 1,5–2,6) и был одинаковым у пациентов, получавших 5 мг ТОФА два раза в день (4,4 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ: 3,2–6,0), и у пациентов, получавших 10 мг два раза в день (4,2 на 100 пациенто-лет, 95% ДИ: 3,1–5,8), на плацебо его частота составила 1,5 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,5–4,6) [33]. Большинство случаев опоясывающего лишая были несерьезными (503/526, 96%) [29], а его рецидивы отмечены только у 30 пациентов. Следует отметить, что при применении ТОФА в комбинации с СКПВП по сравнению с монотерапией повышался риск опоясывающего лишая (3,6 против 2,4). Среди пациентов, получавших ТОФА в комбинации, применение дозы 10 мг дважды в сутки сопровождалось увеличением риска развития НЯ по сравнению с дозой 5 мг дважды в сутки для всех серьезных инфекций (3,0 против 1,9), опоясывающего лишая (4,1 против 2,2) и оппортунистических инфекций, исключая туберкулез (0,6 против 0,0). К факторам риска тяжелых инфекционных НЯ относят прием гормональных контрацептивов, значительные функциональные нарушения, лимфопению (< 500 в мм^3), пожилой возраст, применение ТОФА во 2-й и 3-й линии терапии, азиатскую расу [29].

Особый интерес представляет риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В исследованиях программы ORAL (медианы наблюдения 4,0 года) частота серьезных сердечно-сосудистых явлений (Major Cardiovascular Events – MACE) была выше при использовании ТОФА (все дозы) (3,4%; 98 пациентов), чем при применении иФНО (2,5%; 37 пациентов) [34]. Эти данные послужили поводом для отдельного обсуждения на последнем конгрессе EULAR 2022 г. с предложением внести в рекомендации по ведению больных РА EULAR 2019 г. [7] дополнение к рекомендации №8: «Если цель лечения не достигнута в результате применения стратегии первоочередной терапии СБПВП при наличии факторов неблагоприятного прогноза, следует добавить ГИБП; можно рассмотреть применение иЯК, но необходимо принять во внимание соответствующие факторы риска. Следует учитывать, что по данным продленных исследований и метаанализа частота MACE на фоне ТОФА невелика и составляет 0,2–0,7 на 100 пациенто-лет» [35, 36]. Более того, имеются данные о положительной динамике атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина комплекса «интима – медиа») на фоне лечения ТОФА, коррелирующее со снижением воспалительной активности РА [37] и улучшением антиоксидантных свойств липопротеидов высокой плотности в крови пациентов [38]. Тем не менее при намерении назначения иЯК следует принять во внимание следующие факторы риска развития НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и злокачественных новообразований: возраст пациента старше 65 лет, курение в настоящем или в прошлом в анамнезе, другие факторы сердечно-сосудистого риска, другие факторы риска развития злокачественных ново-

образований, факторы риска развития тромбоэмболических явлений.

Эпизоды венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, наблюдались у пациентов, получавших как барицитиниб (4 мг в день)¹, так и ТОФА (как по 5 мг, так и особенно по 10 мг два раза в день), особенно у пациентов с повышенными факторами риска тромбоэмболических осложнений и пожилого возраста [7]. Недавно были опубликованы дополнительные сведения из анализа базы данных Всемирной организации здравоохранения [39]. Авторы заявили, что классические факторы риска (т. е. возраст, предыдущие эпизоды тромбоэмболии и использование контрацептивов) были напрямую связаны с развитием тромбоэмболических осложнений.

Следует учитывать, что существует тесная взаимосвязь между воспалительной активностью данного цитокина и его ролью в образовании тромбов [40]. Цитокины, такие как IFN- α и γ , IL-6, -9, -12 и -23, являются сильными провоспалительными цитокинами и имеют сильный протромботический потенциал. Следовательно, ингибирование пути JAK/STAT, который способствует активности конкретного цитокина, может привести к снижению риска тромбоэмболии, обусловленной цитокинами [40].

Недавнее исследование T. Giménez Poderós et al. [41] показало, что ТОФА в низких и средних дозах (10–20 мг в день) может играть защитную роль против тромбоэмболических осложнений. В систематическом обзоре и метаанализе оценивали НЯ у пациентов, получавших ТОФА или барицитиниб до июля 2020 г. Были проанализированы данные 59 исследований с участием 14 335 пациентов, получавших иЯК, и 1112 пациентов, получавших другой активный препарат или плацебо. Метаанализ показал, что отношение шансов (ОШ) развития венозных тромбоэмболий составило 0,29 для ТОФА (95% ДИ: 0,10–0,84) и 3,39 для барицитиниба (95% ДИ: 0,82–14,04). При применении ТОФА ОШ наблюдалось для дозы 10 мг/с (ОШ 0,18; 95% ДИ: 0,02–1,60) и дозы 20 мг/с (ОШ 0,19; 95% ДИ: 0,04–0,91). Таким образом, ОШ было меньше единицы для доз 10 и 20 мг/с, что указывает на то, что прием ТОФА не связан с повышенным риском венозных тромбоэмболий и в этом отношении имеет даже более высокий профиль безопасности, чем барицитиниб.

Новые результаты могут считаться спорными, поскольку авторы проводили анализ только контролируемых обсервационных и клинических исследований, следовательно, эти данные получены в идеализированных условиях (оценены пациенты, соответствующие критериям включения и исключения). Тем не менее эти результаты должны учитываться в реальной клинической практике.

Изменение лабораторных показателей на фоне приема ТОФА хорошо известны по данным РКИ, оно аналогично изменению лабораторных параметров на фоне других препаратов, ингибирующих активность IL-6: транзиторные нейтропении развиваются редко со снижением уровня нейтрофилов к 6–8-й неделе примерно на $1,0$ и $1,5 \times 10^3/\text{л}$ для ТОФА в дозе 5 и 10 мг дважды в сутки соответственно.

¹ U.S. FDA. Information on Cefepime (marketed as Maxipime). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-cefepime-marketed-maxipime>.

Повышение концентрации аминотрансфераз в РКИ 3-й фазы встречались реже, чем в 2% случаев. Так, для аланинаминотрансферазы риски повышения < 3 нижних границ нормы были 0,98 (95% ДИ: 0,84–1,15), 1,04 (95% ДИ: 0,83–1,28) и 0,93 (95% ДИ: 0,68–1,25) для всего ТОФА, пациентов, получавших ТОФА в качестве комбинированной терапии (88/2464), и пациентов, получавших ТОФА в качестве монотерапии (44/1298), соответственно [30].

Прием ТОФА не ассоциируется с развитием анемии: значимое снижение концентрации гемоглобина (≤ 7 г/л) наблюдается редко (менее чем у 2% пациентов) [42].

Таким образом, данные РКИ, систематических обзоров и метаанализов свидетельствуют о достаточно высокой безопасности ТОФА в лечении РА.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОФАЦИТИНИБА

В отечественной литературе имеются сообщения об эффективности и безопасности ТОФА. В открытом наблюдательном исследовании [43] оценена связь между ранним клиническим ответом на ТОФА (5 мг дважды в сутки) и снижением активности РА через 3 и 6 мес. у 88 больных РА (средний возраст – $53,7 \pm 11,5$ года; 79,3% женщин, 20,7% мужчин), включенных в национальный регистр ОРЕЛ (Общероссийский РЕгистр больных артритом), которым в связи с недостаточной эффективностью скБПВП и неэффективностью или непереносимостью ГИБП был назначен ТОФА. Отмечено быстрое развитие анальгетического эффекта ТОФА: уже через 7 дней после начала приема ТОФА отмечалось статистически значимое снижение интенсивности боли (оценена по визуальной аналоговой шкале ВАШ) – с $5,3 \pm 2,0$ до $4,1 \pm 1,8$ см (на 22,6%; $p < 0,01$). Через 3 и 6 мес. отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по индексу DAS28-СРБ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$) без достоверных различий между показателями DAS28-СРБ через 3 и 6 мес. ($p = 0,804$). Отмечена четкая корреляция между числом пациентов со значительным уменьшением боли через 28 дней ($\geq 50\%$) и числом пациентов, достигших низкой активности РА через 3 и 6 мес. ($r_s = 0,548$, $p = 0,000$ и $r_s = 0,790$, $p = 0,000$ соответственно). Авторы не отметили развития серьезных НЯ при приеме ТОФА.

По данным, полученным в рамках регистра ОРЕЛ, в который были включены 347 пациентов с РА, лечение ТОФА (в течение 12 нед.) приводило к снижению активности заболевания: ремиссия достигнута у 13,2% пациентов, а низкая активность – у 10,6% пациентов. При этом эффективность терапии ТОФА не зависела от предшествующего приема ГИБП [44].

В исследовании В.И. Мазурова и др. [45] оценена эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с МТ в реальной клинической практике по применению у 33 больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии. ТОФА назначался в дозе 10 (30 пациентов) и 20 мг/с (3 пациента). До назначения ТОФА все пациенты получали скБПВП, наиболее часто МТ (99%), 26 пациентов продолжали получать МТ (средняя

доза 20 мг/нед) в комбинации с ТОФА. 60% пациентов ранее получали и ГИБП, а 15% имели опыт применения 2–3 ГИБП с недостаточным эффектом. Средний балл индекса активности DAS28-СРБ составил $6,14 \pm 1,0$, что соответствует высокой степени активности РА.

Достоверное снижение показателей воспалительной активности и функционального индекса HAQ отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения, и в дальнейшем снижение продолжалось. Эта динамика была высоко достоверна ($p < 0,01$). Так, индекс HAQ через 12 нед. снизился с 1,654 балла до 1,32 балла, а при лечении до 54 нед. – до 1,15 балла, к 114-й неделе – до 0,92 балла ($p < 0,01$). Индекс активности DAS28-СРБ в эти сроки снизился до 4,4, 3 и 3,37 балла соответственно ($p < 0,01$).

За время клинического исследования [45] серьезных НЯ не отмечено. Зафиксировано 9 несерьезных НЯ у 8 (25,0%) пациентов: рецидивирующая герпес-вирусная инфекция встречалась у 3 (9%), лихорадка (максимально $38,5^\circ\text{C}$ в течение первых 48 ч от начала приема) – у 2 (6%) пациентов, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта включали тошноту, изжогу и встречались в 4 случаях (12%). Случаев развития цитопении, туберкулеза и онкологического процесса не выявлено. Терапия из-за НЯ была прекращена только у трех пациентов (9%). Результаты данного исследования показали, что применение ТОФА при РА позволяет достичь ремиссии (18%) или низкой активности заболевания (49%) у пациентов, недостаточно отвечающих на терапию БПВП и ГИБП как во второй, так и в третьей линии терапии.

Недавно в РФ был зарегистрирован дженерик оригинального ТОФА (производства «Пфайзер» Германия) – препарат Тофара®² (производства «ПСК Фарма», Россия). Так же как и внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП, регистрация и внедрение дженерика иЯК ТОФА расширяют возможности клиницистов в лечении больных РА с недостаточным эффектом скБПВП вследствие экономической выгоды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неселективный иЯК ТОФА по данным РКИ и клинической практики демонстрирует высокую эффективность при лечении больных РА с быстрым (в первые недели) развитием анальгетического и противовоспалительного эффекта. За более чем 9 лет использования препарата зарегистрирована устойчивость достигнутого улучшения и отсутствие нарастания частоты или появления НЯ, ранее не описанных. При РА реализуется и возможность ТОФА подавлять прогрессирование повреждения суставов. Регистрация дженерика ТОФА Тофара® российского производства должно облегчить доступ к высокоэффективному и достаточно безопасному методу лечения большого количества больных РА.

Поступила / Received 12.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.10.2022

² Государственный реестр лекарственных средств. Тофара®. Номер регистрации ЛП-006676, дата регистрации 28.12.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLS_View_v2.aspx?routingGuid=92aee3f3-2bfe-4448-9d4b-11985eb6bd41.

Список литературы / References

- Schwartz D.M., Bonelli M., Gadina M., O'Shea J.J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25–36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409–419. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>.
- Nasonov E.L. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–419. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>.
- Van Vollenhoven R.F., Mosca M., Bertias G., Isenberg D., Kuhn A., Lerstrom K. et al. Treat-to target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–967. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205139>.
- Smolen J., Braun J., Dougados M., Emery P., Fitzgerald O., Helliwell P. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):6–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203419>.
- Kitz U., Smolen J., Bardin T., Cohen S.A., Dalbeth N., Doherty M. et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):632–638. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209467>.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., Dougados M., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
- Dhillon S. Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(18):1987–2001. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0835-9>.
- Berekmeri A., Mahmood F., Wittmann M., Helliwell P. Tocilizumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(9):719–730. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018>.
- Ly K., Beck K.M., Smith M.P., Orbai A.M., Liao W. Tocilizumab in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:97–107. <https://doi.org/10.2147/PTT.S161453>.
- D'Amico F., Parigi T.L., Fiorino G., Peyrin-Birolet L., Danese S. Tocilizumab in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;16(12):1756284819848631. <https://doi.org/10.1177/1756284819848631>.
- Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P., Aletaha D., Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
- Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
- Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)
- Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D., Deal C., Deodhar A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2–29. <https://doi.org/10.1002/acr.23789>.
- Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., Clark J.D., Telliez J.B., Dowty M.E. et al. The mechanism of action of tocilizumab – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318–328. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966791/>.
- Ghoreschi K., Jesson M.I., Li X., Lee J.L., Ghosh S., Alsop J.W. et al. Modulation of Innate and Adaptive Immune Responses by Tocilizumab (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186(7):4234–4243. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003668>.
- Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., Gruben D. et al. Tocilizumab versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–2386. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310476>.
- Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Vollenhaupt J., Zerbin C., Benda B. et al. Tocilizumab (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. *Lancet*. 2013;381(9865):451–460. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61424-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61424-x).
- Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Garcia Meijide J.A., Wagner S. et al. Tocilizumab or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connel C.A., Bradley J.D. et al. Placebo-controlled trial of Tocilizumab monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Kremer J.M., Li Z.G., Hall S., Fleischmann R., Genovese M., Martin-Mola E. et al. Tocilizumab in combination with nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trials. *Ann Int Med*. 2013;159(4):253–261. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connell C.A., Bradley J.D. et al. Placebo-Controlled Trial of Tocilizumab Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Conaghan P.G., Østergaard M., Bowes M.A., Wu C., Fuerst T., van der Heijde D. et al. Comparing the effects of tocilizumab, methotrexate and the combination, on bone marrow oedema, synovitis and bone erosion in methotrexate-naïve, early active rheumatoid arthritis: results of an exploratory randomised MRI study incorporating semiquantitative and quantitative techniques. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1024–1033. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208267>.
- Fleischmann R.M., Huizinga T.W.J., Kavanaugh A.F., Wilkinson B., Kwok K., DeMasi R., van Vollenhoven R.F. Efficacy of tocilizumab monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(2):e000262. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000262>.
- Van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R., Keystone E., Kremer J., Zerbin C. et al. Tocilizumab (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;65(3):559–570. <https://doi.org/10.1002/art.37816>.
- Landewe R.B.M., Connell C.A., Bradley J.D., Wilkinson B., Gruben D., Strenght S. van der Heijde D. Is radiographic progression in modern rheumatoid arthritis trials still a robust outcome? Experience from tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):212. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1106-y>.
- Wollenhaupt J., Silverfield J., Lee E.B., Curtis J.R., Wood S.P., Soma K. et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open label, long term extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41(5):837–852. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130683>.
- Yamanaka H., Tanaka Y., Takeuchi T., Sugiyama N., Yuasa H., Toyozumi S. et al. Tocilizumab, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background MTX, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:34. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0932-2>.
- Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X., Curtis J.R., Lee E.B., Nash P. et al. Long-term safety of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253–1262. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis2016-210457>.
- Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and efficacy of tocilizumab for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
- Pope J.E., Keystone E., Jamal S., Wang L., Fallon L., Woolcott J. et al. Persistence of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies up to 9.5 years. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(2):73–82. <https://doi.org/10.1002/acr2.1010>.
- Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and efficacy of tocilizumab for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1866-2>.
- Wintrop K.L., Yamanaka H., Valdez H., Mortensen E., Chew R., Krishnaswami S. et al. Herpes Zoster and Tocilizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2675–2684. <https://doi.org/10.1002/art38745>.
- Yttberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L. et al. Cardiovascular and cancer risk with Tocilizumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.
- Xie W., Huang Y., Xiao S., Sun X., Fan Y., Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1048–1054. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214846>.
- Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G. et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long Term Extension Studies of Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(9):1450–1459. <https://doi.org/10.1002/art.40911>.
- Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K. et al. Tocilizumab improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2079–2085. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3844-9>.
- Luisse A., Pierini F., Gandino L., Botta E., Brites F., Boero L. et al. Effect of tocilizumab on the quality profile of high density lipoproteins molecules in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl. 10):1415. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-tocilizumab-on-the-quality-profile-of-high-density-lipoproteins-molecules-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
- Vallejo-Yagüe E., Weiler S., Micheroli R., Burden A.M. Thromboembolic Safety Reporting of Tocilizumab and Baricitinib: An Analysis of the WHO Vigibase. *Drug Saf*. 2020;43(9):881–891. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00958-9>.
- Mosevoll K.A., Johansen S., Wendelbo Ø., Nestad I., Bruserud Ø., Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteinases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:147. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147>.
- Giménez Poderós T., Gallardo Borge S., Vazquez-Ferreiro P. Risk of Venous Thromboembolism Associated With Tocilizumab and Baricitinib:

- A Systematic Review and Indirect Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1248–1264. <https://doi.org/10.1002/phar.2472>.
42. Schulze-Koops H., Strand V., Nduaka C., DeMasi R., Wallenstein G., Kwok K., Wang L. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):46–57. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew329>.
 43. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Оценка эффективности тофацитиниба при ревматоидном артрите в реальной клинической практике: взаимосвязь между снижением боли в первые 4 недели и активностью заболевания через 3–6 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):394–400. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
 44. Авдеева А.С., Мисиюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сороцкая В.Н., Жилиев Е.В. и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262–267. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
 45. Авдеева А.С., Мисиюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сороцкая В.Н., Жилиев Е.В. et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian arthritis registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262–267. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
 45. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):152–156. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519>.
 - Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):152–156. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519>.

Информация об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., старший преподаватель учебно-методического отдела, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedrarheum@yandex.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sokrat@iramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Educational and Methodological Department, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila, Dr. Sci. (Med.), Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sokrat@iramn.ru