

Тофацитиниб в лечении ревматоидного артрита – данные реальной практики и рандомизированных клинических исследований

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 приведено обоснование необходимости наличия большого арсенала лекарственных препаратов для лечения многолетнего ревматоидного артрита. Представлены данные рандомизированных контролируемых исследований, свидетельствующих о высокой эффективности тофацитиниба в разных дозах в виде монотерапии, или комбинации с метотрексатом, или другими классическими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами в отношении подавления активности и прогрессирования заболевания в различных группах больных, как не ответивших на метотрексат, так и не ответивших на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Данные продленных фаз рандомизированных клинических исследований показали устойчивость эффективности тофацитиниба в течение до 9,5 лет. Представлены данные реальной клинической практики, подтвердившие высокую эффективность препарата и отметившие быстроту развития эффекта и его высокую анальгетическую активность. Обсуждаются вопросы безопасности тофацитиниба с акцентом на сердечно-сосудистую безопасность препарата, учитывая добавления в последние рекомендации Европейской антиревматической лиги 2022 г. о необходимости учитывать факторы риска развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений при планировании терапии ингибиторами янус-киназ. Отмечается, что некоторое увеличение риска таких нежелательных явлений при назначении тофацитиниба, по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа, отмечено у лиц старшего возраста, имеющих хотя бы один фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Данные по безопасности тофацитиниба представлены по данным метаанализов, систематических обзоров, сведениям из национальных регистров, открытых наблюдательных исследований, а также по результатам использования препарата в реальной клинической практике. Отмечено появление в РФ отечественного дженерика оригинального препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, эффективность, безопасность, дженерик, биоэквивалентность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Тофацитиниб в лечении ревматоидного артрита – данные реальной практики и рандомизированных клинических исследований. *Медицинский совет.* 2023;17(13):147–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-206>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: real-life practice and randomized clinical trial data

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 justifies the need for a large arsenal of drugs to treat perennial rheumatoid arthritis. The authors present randomized controlled trial data showing high efficacy of tofacitinib at different doses as monotherapy, or in combination with methotrexate, or other conventional synthetic disease-modifying anti-inflammatory drugs in suppressing the activity and progression of the disease in various groups of patients, both non-responders to methotrexate, and non-responders to tumour necrosis factor-alpha inhibitors. Extension-phase data of randomized clinical trials demonstrated sustained efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years. The authors presented the real-world evidence confirming high efficiency of the drug and noted the rapidity of onset of the effect and its high analgesic activity. The safety issues of tofacitinib with an emphasis on the cardiovascular safety of the drug, taking into account updates to the latest 2022 EULAR Recommendations on the need to consider risk factors for the development of cardiovascular adverse events when planning therapy with Janus kinase inhibitors are discussed. It is reported that slightly increased risk of such adverse events during use of tofacitinib, as compared with inhibitors

of tumour necrosis factor alpha, was observed in elderly patients who have at least one risk factor for the development of cardiovascular events. Tofacitinib safety data were obtained from meta-analyses, systematic reviews, national registries, open observational studies, as well as outcomes of the use of the drug in real clinical practice. The launch of a domestic generic of the original drug was noted in the Russian Federation.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, efficacy, safety, generic, bioequivalence

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: real-life practice and randomized clinical trial data. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(13):147–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-206>.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие ингибиторы янус-киназ (ИЯК) стали широко применяться в лечении ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита (ПсА), бляшечного псориаза (Пс) и язвенного колита (ЯК). Первым препаратом этой группы, зарегистрированным в РФ, был тофацитиниб – неселективный ингибитор янус-киназ 1-, 2-, 3-го типов и в меньшей степени – тирозинкиназы-2. К настоящему времени мы располагаем данными продленных фаз рандомизированных клинических исследований (РКИ) и реальной клинической практики как зарубежных стран, так и отечественными.

Наличие большого арсенала противовоспалительных препаратов для лечения РА существенно облегчает проведение контролируемого лечения заболевания. Это послужило основанием для добавления в рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению больных РА в 2019 г. еще одного принципа: «Пациентам требуется доступ к нескольким препаратам с различными механизмами действия для устранения гетерогенности РА; им может потребоваться несколько последовательных терапий в течение жизни» [1]. Следует отметить, что принципы современной стратегии РА «лечение до достижения цели» (“treating to target”) определяют основную цель ведения больных РА как сохранение их качества жизни в многолетней перспективе [2]. Именно поэтому мы должны планировать многолетнее лечение больных РА с ориентацией на достижение благоприятного исхода, что осуществимо только при постоянном контроле за уровнем активности заболевания, возможностью подавления прогрессирования деструкции суставов (с учетом психологических особенностей пациента и коморбидности) и своевременной коррекции терапии. Индивидуальный подбор терапии возможен, если у клинициста есть из чего выбирать.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

ТОФА был апробирован в масштабных многоцентровых РКИ программы ORAL в комбинации с метотрексатом (МТ) у больных, не ответивших на МТ (ORAL Standard), в сравнении с адалимумабом [3] и с оценкой прогрессирования деструкции по модифицированному индексу Шарпа [4] в исследовании ORAL Scan [5], у больных, не ответивших на классические синтетические базисные противовоспалительные препараты (кБПВП) в виде моно-

терапии (ORAL Solo) [6] или в комбинации с кБПВП (ORAL Sync) [7], не ответивших на ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ИФНО α) в комбинации с МТ (ORAL Step) [8], и у больных, ранее не получавших МТ (ORAL Start) в виде монотерапии с оценкой рентгенологического прогрессирования [9]. Всего в РКИ приняло участие более 6 000 пациентов с РА, а продолжительность исследований с учетом открытых продленных исследований составила 8 лет. Была показана выраженная эффективность препарата в дозе 5 мг дважды в день или 10 мг дважды в день в отношении активности РА как в монотерапии, так и в комбинации с МТ или другими кБПВП, достоверно превышающая плацебо и сравнимая с адалимумабом (по пропорции пациентов, достигших улучшения по критериям ACR20) (рис. 1), возможность подавления прогрессирования деструкции суставов, так что независимо от дневной дозы отсутствие прогрессирования зарегистрировано у 81–90% больных.

Отечественное наблюдательное исследование [10], включившее 88 больных достоверным РА, зарегистрировало быстрое развитие анальгетического эффекта ТОФА с достоверным снижением интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уже через 7 дней приема (на 26%; $p < 0,01$). Через 3 и 6 мес. отмечалось статистически значимое снижение активности болезни по индексу DAS28-СРБ в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,001$). Лечение ТОФА в течение 12 нед. позволило достичь ремиссии у 13,2% больных и низкой активности еще у 10,6%. Эффективность ТОФА не зависела от предшествующего приема генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [11].

Данные отечественной реальной клинической практики [12] подтвердили быстрое развитие эффекта ТОФА с достоверным ($p < 0,01$) снижением показателей активности РА и улучшением функциональной способности больных к 12-й нед. наблюдения с дальнейшим нарастанием эффекта к 54-й, 114-й нед. (табл.).

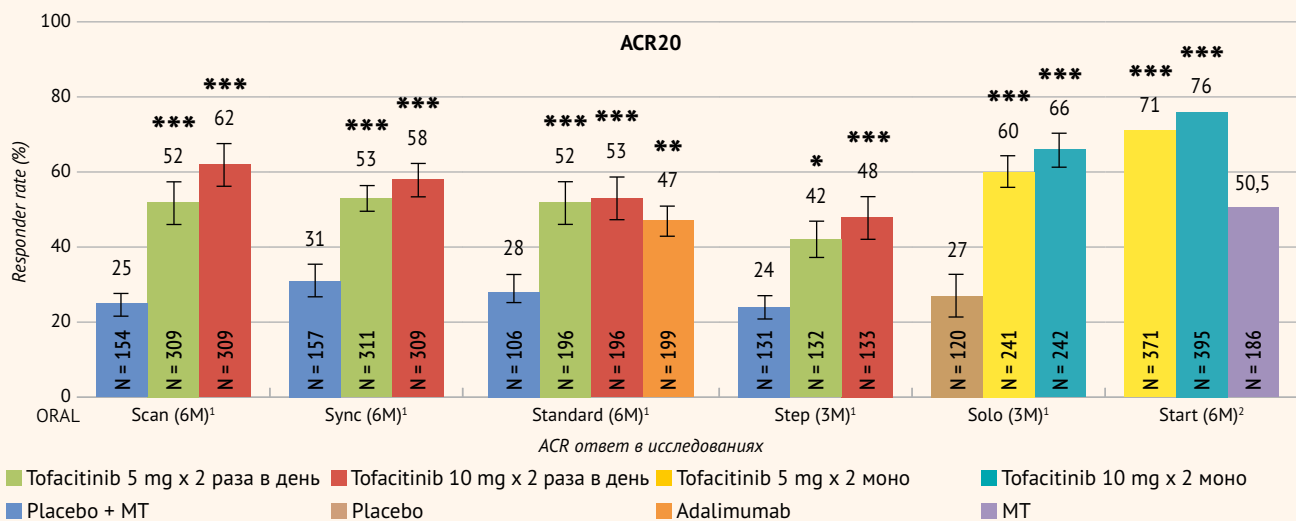
Продленные фазы РКИ продемонстрировали устойчивость достигнутого улучшения и оценили безопасность использования ТОФА в течение нескольких лет [13, 14].

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОФАЦИТИНИБА

Представленные в 2012 г. на конгрессе Американского колледжа ревматологов (ACR) данные о безопасности ТОФА (объединенные данные РКИ и метаанализ) [15] свидетельствуют, что риск развития злокачественных ново-

● **Рисунок 1.** Частота ответа по критериям ACR20 в РКИ программы ORAL

● **Figure 1.** Response rate according to ACR20 criteria in ORAL RCTs



Примечание. *p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001 vs placebo (unadjusted).

● **Таблица.** Динамика основных показателей активности и функционального статуса на фоне лечения тофацитинибом в условиях реальной клинической практики (отечественные данные)

● **Table.** Changes in main measures of activity and functional status during TOFA therapy in real-life clinical practice settings (domestic data)

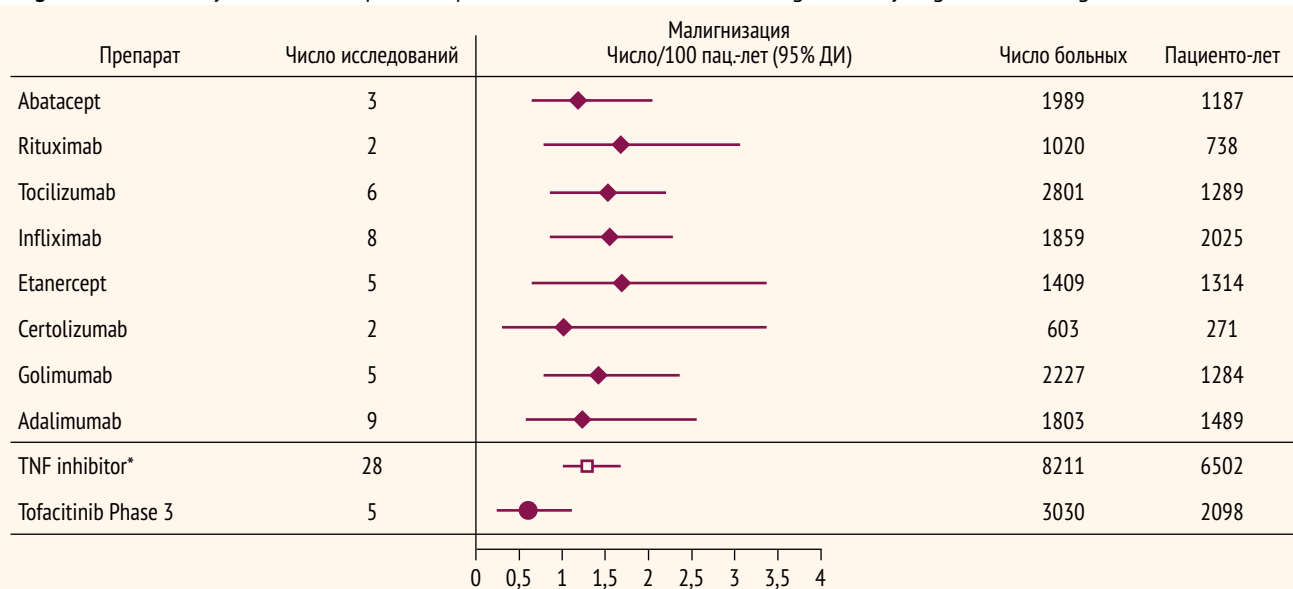
Показатель	Исходно	12 нед.	54 нед.	114 нед.
HAQ, балл	1,645	1,32	1,15*	0,92*
СРБ, мг/л	31,51 ± 23,1	25,1 ± 11,1	19,5 ± 13,4*	7,2 ± 9,02*
DAS28-СРБ, балл	6,14 ± 1,0	4,4 ± 1,02	3,7 ± 1,0*	3,37 ± 1,29*
SDAI, балл	35,03 ± 9,5	25,3 ± 6,5	14,9 ± 8,8*	11,87 ± 7,34*
CDAI, балл	31,39 ± 11,18	26,9 ± 10,6	13,49 ± 9,034*	10,19 ± 6,92*

Примечание. *p < 0,01.

образований, серьезных инфекций и серьезных нежелательных явлений (НЯ) для всех видов биологической терапии (ГИБП) и ТОФА был равнозначным. Частота случаев злокачественных новообразований при применении ТОФА составила 0,62 (95% ДИ 0,36, 1,07) случая на 100 пациенто-лет наблюдения (рис. 2), для серьезных инфекций – 2,91 (2,27, 3,74) события/100 пациенто-лет и 10,3 (9,00, 11,78) – для серьезных НЯ. Следует учитывать, что ТОФА, как и другие представители группы иЯК, начали применяться позже, чем ГИБП, как правило, при большей длительности РА. Так, к факторам риска развития серьезных инфекций при назначении ТОФА относят комбинацию с глюкокортикоидами (ГК), значительные функциональные нарушения, пожилой возраст, применение ТОФА во 2-й и 3-й линиях терапии, азиатскую расу и лимфопению (<500 в мм³) [16].

● **Рисунок 2.** Метаанализ: неоплазии при применении тофацитиниба или генно-инженерных биологических препаратов

● **Figure 2.** Meta-analysis: risk of neoplasia in patients treated with tofacicib or genetically engineered biologicals



Риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованиях программы ORAL и частота серьезных сердечно-сосудистых явлений (Major Cardiovascular Events – MACE) подробно обсуждены в нашем предыдущем сообщении [17]. Напомним, что в этих РКИ у 4 076 пациентов за 12 873 пациенто-лет приема ТОФА произошло 52 случая MACE, что составило 0,44 события на 100 пациенто-лет на дозе 5 мг дважды в день и 0,66 на дозе 10 мг дважды в день (рис. 3) [18]. При однофакторном анализе исходных переменных традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и применение глюкокортикоидов и статинов были связаны с риском MACE. В последующих многофакторных анализах возраст больного к началу лечения, артериальная гипертензия и соотношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП) были значимо связанными с риском развития MACE [19].

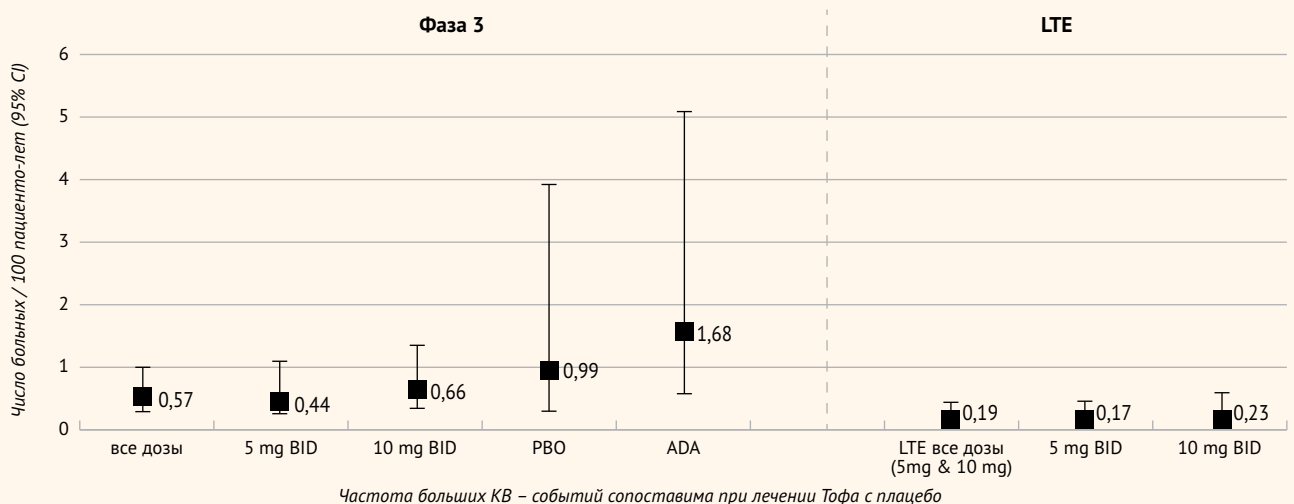
Обсуждение кардиоваскулярной безопасности ТОФА на конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR) было вызвано опубликованными в 2022 г. результатами рандомизированного открытого пострегистрационного исследования [20] с участием пациентов с активным РА, несмотря на лечение метотрексатом, в возрасте 50 лет и старше и имевших, по крайней мере, один дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска, конечной точкой безопасности в котором была оценка частоты и риска развития сердечно-сосудистых НЯ в сравнении с применением иФНОα. Вторичными конечными точками были частота и риск развития рака молочной железы и злокачественных новообразований, исключая немеланомный рак кожи. Всего было включено 4 362 пациента, рандомизированно разделенных в соотношении 1:1:1 на 3 группы: 1 455 пациентов получали ТОФА в дозе 5 мг два раза в день; 1 456 больных – в дозе 10 мг два раза в день и 1 451 пациент получали иФНОα. Медиана периода наблюдения составила 4,0 года. В данном исследовании среди пациентов с РА в возрасте > 50 лет с факторами сердечно-сосудистого риска наблюдалось больше серьезных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий (MACE) и более высокие показатели злокачественности при применении тофацитиниба в сравнении с иФНОα. Частота развития MACE и рака была выше при применении комбинированных доз тофацитиниба (3,4% (98 пациентов) и 4,2% (122 пациента) соответственно), чем при применении иФНОα (2,5% (37 пациентов) и 2,9% (42 пациента)). Коэффициенты риска составили 1,33 (95%-ный доверительный интервал [ДИ], от 0,91 до 1,94) для MACE и 1,48 (95% ДИ, от 1,04 до 2,09) – для раковых заболеваний. Хотя увеличение риска развития MACE и неоплазий было невелико, в рекомендациях EULAR-2022 по ведению больных РА [21] предлагается учитывать при выборе метода терапии после неудачи применения ксБПВП (2-я фаза в лечении больных РА) традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска злокачественных новообразований и тромбоэмболических осложнений:

1. возраст старше 65 лет, курение в настоящее время или в прошлом
2. другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как диабет, ожирение, гипертония
3. инфаркт миокарда или сердечная недостаточность в анамнезе
4. текущая или предыдущая история злокачественных новообразований, кроме успешно вылеченного немеланомного рака кожи)
5. наследственная патология свертываемости крови
6. расстройства или наличие тромбов в анамнезе, а также пациенты, принимающие комбинированные гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, перенесшие серьезную операцию.

Обсуждая риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА следует еще раз подчеркнуть, что в программу исследований ТОФА ORAL (за исключением исследования ORAL START) включались больные с длительностью РА 7,7–12,3 года [3–7], у которых сохранялась активность болезни на фоне ксБПВП и иФНОα. Доказано, что активность воспаления негативно влияет на сердечно-сосудистую

● **Рисунок 3.** Значимые кардиоваскулярные события (MACE): частота в группах больных, получавших тофацитиниб или адалимумаб
 ● **Figure 3.** Major Adverse Cardiac Events (MACE): frequency in groups of patients treated with tofacicib or adalimumab



Примечание. ADA – адалимумаб; CI – доверительный интервал; LTE – продленная фаза исследований.

систему. В опубликованных в мае 2023 г. данных масштабного наблюдательного исследования [22], включившего 10-летнее наблюдение 9 087 пациентов с РА, зарегистрировано, что за этот срок у 8,2% развилась сердечная недостаточность (СН). Сохранение активности воспаления было связано с повышенным риском развития СН как при 5-летнем, так и при 10-летнем наблюдении (отношение рисков [ОР] 1,66, 95%-ный доверительный интервал [95% ДИ] 1,12–2,46 и ОР 1,46, 95% ДИ 1,13–1,90 соответственно). Даже при течении РА с низкой активностью у больных РА ($n = 70$) [23], не имеющих факторов риска сердечно-сосудистых НЯ, отмечаются, по сравнению с контрольной группой ($n = 33$), достоверно большие значения комплекса интима-медиа ($0,83 \pm 0,21$ против $0,62 \pm 0,1$ мм, $p < 0,001$), а также более высокая частота образования атеросклеротических бляшек (43 (61,4%) против 10 (30,3%), $p = 0,003$), удлинённый интервал QTc ($439,6 \pm 23,7$ против $414,0 \pm 27,9$ мс, $p < 0,001$). Высокий или очень высокий счет системного коронарного риска (SCORE) был обнаружен у 32,9% пациентов с РА и повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови у 71,4%. Увеличение частоты развития кардиоваскулярных заболеваний у больных РА по сравнению с популяцией подтверждается и данными систематического обзора, включившего результаты 32 наблюдательных исследований [24].

Моновариантный и мультивариантный анализы факторов риска тромбоэмболических осложнений в рамках испытания барицитиниба [25] показали, что, помимо увеличения риска данных НЯ, при большем возрасте пациента и большем индексе массы тела не меньшее, а даже большее значение имеет применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2), что уже отмечалось в литературе [26]. И хотя ТОФА одинаково эффективен у больных с нормальной и повышенной массой тела [27], само повышение ИМТ, как показал анализ уровня адипокинов у 2 598 пациентов с РА (у 639 [25%]) было, по крайней мере, одно сердечно-сосудистое событие) за 19 585 пациенто-лет наблюдения, приводит к нарастанию сердечно-сосудистых рисков. Высокие уровни адипонектина были независимо связаны с госпитализацией из-за сердечной недостаточности (отношение рисков [ОР] 1,39 [95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,07–1,79], $p = 0,01$) и смертью, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОР 1,49 [95% ДИ 1,16–1,92], $p = 0,002$), высокий уровень лептина был независимо связан со смертью, имеющей отношение к сердечно-сосудистым заболеваниям (ОР 1,44 [95% ДИ 1,05–1,97], $p = 0,02$) [28].

Поскольку кардиоваскулярные события являются наиболее частой причиной увеличения смертности у больных РА [24], в литературе приводятся данные реальной клинической практики, накопленные за период с 2012 г. Так, в двух когортах больных РА, получавших или ТОФА ($n = 12852$), или иФНО α ($n = 89411$) [29], был оценен риск развития кардиоваскулярных НЯ: суммарный взвешенный риск (ОР, 95% ДИ) при сравнении ТОФА с иФНО α составил 1,01 (от 0,83 до 1,23) в когорте реальной клинической практики и 1,24 (от 0,90 до 1,69) – в когорте с данными РКИ, что близко соот-

ветствовало результатам программы ORAL (ОР: 1,33; 95% ДИ от 0,91 до 1,94). Авторы не нашли доказательств повышенного риска сердечно-сосудистых исходов при применении ТОФА у пациентов с РА, получавших лечение в реальных условиях; однако лечение ТОФА было связано с повышенным риском сердечно-сосудистых исходов, хотя и статистически незначимым, у пациентов с РА, имеющих классические факторы сердечно-сосудистого риска.

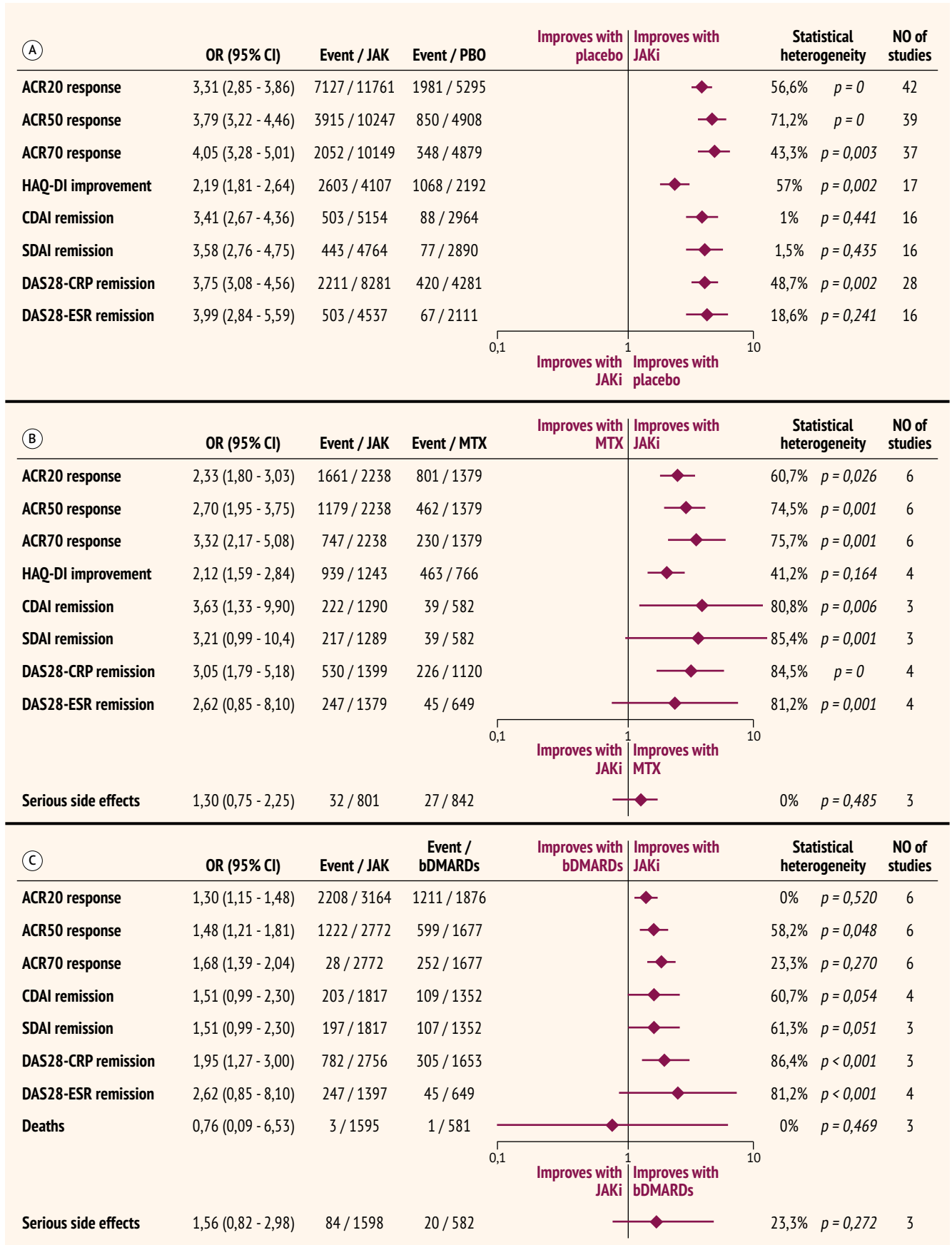
Аналогичные данные получены при оценке риска сердечно-сосудистых осложнений (MACE), серьезных инфекционных осложнений, опоясывающего герпеса (Herpes zoster – HZ), злокачественных новообразований и смерти и оценивались среди пациентов, получавших ТОФА или ГИБП, включенных в австралийский регистр больных РА [30]: сообщается, что в данном регистре обе когорты больных имели сходные показатели риска развития MACE, серьезных инфекций, новообразований, смертности и венозных тромбозов; при лечении ТОФА был выше риск развития HZ, чем у леченных ГИБП.

Сравнение двух иЯК – тофацитиниба ($n = 161$) и барицитиниба ($n = 81$) показало, что ТОФА и барицитиниб имели сопоставимые показатели устойчивой эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики [31].

Таким образом, кардиоваскулярная безопасность при лечении РА как ТОФА, так и другими противовоспалительными препаратами в большой степени зависит от недостаточно эффективного подавления активности воспаления, а также от демографических и анамнестических характеристик самого пациента, что следует учитывать при назначении того или иного вида терапии и, по возможности, профилактизировать. Высокая эффективность иЯК в отношении активности воспаления у больных РА доказана в масштабном метаанализе [32], включившем данные 50 РКИ по 24 135 пациентам с РА и показавшем не только достоверно большую эффективность иЯК по всем конечным точкам подавления активности болезни, чем плацебо или МТ, но и большую эффективность в отношении боли, возможности достижения 20/50/70% улучшения по критериям ACR в сравнении с ГИБП (рис. 4). Такая высокая эффективность иЯК приводит к снижению рисков развития или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. При этом, по данным метаанализа, достоверных различий в переносимости иЯК и других противовоспалительных препаратов отмечено не было. Тем не менее у больных, имеющих классические факторы риска развития сердечно-сосудистых событий, предпочтительнее использовать более низкую дозу ТОФА (5 мг дважды в день). Еще не следует забывать о хорошо известном отрицательном влиянии глюкокортикоидов (ГК) на сердечно-сосудистую систему. В последнее десятилетие в рекомендациях EULAR по ведению больных РА сделан акцент на осторожное использование ГК в качестве “bridge-therapy” в начале лечения кСБПВП или при их смене и ограничение длительности их применения 3 мес. [1, 20]. Следует отметить, что возможность отмены ГК, по данным систематического обзора, легшего в основу последних рекомендаций EULAR 2022 г., зарегистрирована всего у 29,3% пациентов за 12 мес. [33]. Еще более

● **Figure 4.** Метаанализ: эффективность ингибиторов янус-киназ в сравнении с плацебо (A), МТ (B) и генно-модифицированных биологических препаратов (C)

● **Figure 4.** Meta-analysis: efficacy of Janus kinase inhibitors versus placebo (A), MTX (B) and genetically modified biologicals (C)



категорично сформулированы в отношении ГК последние рекомендации ACR 2021 г. [34]: не рекомендуется (условно) краткосрочное (не более 3 мес.) использование ГК и строго не рекомендуется длительное (более 3 мес.) их использование. Минимизация применения ГК при РА – еще один фактор снижения риска кардиоваскулярных осложнений.


ДЖЕНЕРИК ТОФАЦИТИНИБА (АКСЕЛЬФАРМ) В СРАВНЕНИИ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ (ЯКВИНУС, ПФАЙЗЕР)

В РФ в 2022 г. компанией АксельФарм зарегистрирован дженерик тофацитиниба; регистрационное удостоверение № ЛП-№(001513)-(РГ-РУ), форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 и 10 мг. Сравнение фармакокинетики и биоэквивалентности 5 мг тофацитиниба АксельФарм с 5 мг Яквинуса (Пфайзер) проведено в рамках открытого рандомизированного перекрестного клинического исследования (протокол TOFA-AXEL-2021)¹. Данное исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическими нормами Всемирной медицинской ассоциации и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Руководства по экспертизе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (2014 г.), Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., №85) и действующим законодательством РФ и ЕАЭС. В исследование были включены 36 рандомизированных добровольца (9 мужчин и 27 женщин, средний возраст составил 30 ± 7 лет). До и после приема 1 таблетки у каждого добровольца было взято 15 образцов крови с таким интервалом, чтобы обеспечивалось получение 3 точек для фазы первоначального нарастания концентрации тофацитиниба, 3 точек – для фазы достижения максимальной концентрации и более 5 точек – для фазы снижения концентрации. Концентрация тофацитиниба в плазме определяли с использованием валидированных методов высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Безопасность препаратов оценивалась

¹ Отчет о результатах клинического исследования. Протокол TOFA-AXEL-2021 «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (ООО АксельФарм, Россия) и Яквинус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (Пфайзер Инк, США)». 2021. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/registr-klinicheskikh-issledovaniy/289-08.06.2021.html?ysclid=libld4zd2y72561038>.

по данным физикального обследования по изменению рутинных лабораторных обследований. Анализировалось количество добровольцев, досрочно прекративших участие в исследовании из-за развития НЯ, в т. ч. серьезных. Анализ фармакокинетических показателей не выявил статистических различий двух препаратов по параметрам AUC_{0-t} (AUC – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения) и C_{max} (максимальная концентрация препарата). При оценке безопасности серьезных НЯ выявлено не было, отмечено одно НЯ (ринорея легкой степени тяжести, что классифицировано как не связанное с приемом препарата). Таким образом, тестируемый препарат тофацитиниб (АксельФарм) в сравнении с препаратом Яквинус (Пфайзер) является биоэквивалентным и сопоставимо безопасным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие лечение больных РА ТОФА в реальной клинической практике подтвердило результаты РКИ: быстрое развитие противовоспалительного эффекта, выраженный анальгетический эффект в первые дни лечения, устойчивость достигнутого улучшения. В целом переносимость препарата соответствует другим лекарственным средствам, ингибирующим интерлейкин-6. Однако в группе больных старшего возраста, имеющих хотя бы один фактор сердечно-сосудистого риска, было получено некоторое увеличение риска сердечно-сосудистых НЯ на фоне ТОФА по сравнению с иФНОα. В этой связи в рекомендациях EULAR 2022 г. привлечено внимание клиницистов к тщательной оценке анамнеза пациента, учету возможных классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным большинства РКИ и данным реальной практики, ТОФА в отношении этих НЯ сопоставим с другими препаратами, используемыми на второй фазе лечения больных РА. Регистрация биоэквивалентного и сопоставимого по безопасности дженерика тофацитиниба позволит увеличить доступность препарата для больных не только РА. Препарат тофацитиниб АксельФарм зарегистрирован и для ПСА, анкилозирующего спондилита, бляшечного псориаза, ЯК и полиарткулярного ювенильного артрита. 

Поступила / Received 19.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- 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>.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–637. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
- van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., García Meijide J.A., Wagner S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
- van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27(1):261–263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10648051>.
- van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R., Keystone E., Kremer J., Zerbini C. 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;65(3):559–570. <https://doi.org/10.1002/art.37816>.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., Schulze-Koops H., Connell C.A., Bradley J.D. et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495–507. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
- Kremer J., Li Z.G., Hall S., Fleischmann R., Genovese M., Martin-Mola E. et al. Tofacitinib in combination with nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253–261. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006>.
- Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., Wollenhaupt J., Zerbini C., Benda B. 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. *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).
9. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., Gruben D. et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377–2386. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
 10. Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Лила 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;(4):394–400. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
 11. Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirjanova V.N., Filatova E.S., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Evaluation of the effectiveness of Tofacitinib in rheumatoid arthritis in real clinical practice: The relationship between pain relief in the first 4 weeks and disease activity after 3–6 months. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;(4):394–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
 12. Авдеева А.С., Мисиюк А.С., Сатыбалдыев А.М., Лукина Г.В., Сороцкая В.Н., Жилев Е.В. и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;(3):262–267. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
 13. Avdeeva A.S., Misiyuk A.S., Satybaldyev A.M., Lukina G.V., Sorotskaya V.N., Zhilyaev E.V. 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;(3):262–267. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
 14. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2018;(2):152–156. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519>.
 15. 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;(2):152–156. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2519>.
 16. Wollenhaupt J., Lee E.B., Curtis J.R., Silverfield J., Terry K., Soma K. et al. Safety and efficacy of tofacitinib 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>.
 17. Pope J.E., Keystone E., Jamal S., Wang L., Fallon L., Woolcott J. et al. Persistence of Tofacitinib 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>.
 18. Ahadieh S., Checchio T., Tensfeldt T., French J., Krishnaswami S., Riese R. et al. Meta-Analysis of Malignancies, Serious Infections, and Serious Adverse Events with Tofacitinib or Biologic Treatment in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum*. 2012;64(S10):S726. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/meta-analysis-of-malignancies-serious-infections-and-serious-adverse-events-with-tofacitinib-or-biologic-treatment-in-rheumatoid-arthritis-clinical-trials>.
 19. Cohen S.B., Tanaka Y., Mariette X., Curtis J.R., Lee E.B., Nash P. et al. Long-term safety of tofacitinib 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/annrheumdis-2016-210457>.
 20. Чичасова Н.В., Лила А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита: итоги 10-летнего применения. *Медицинский совет*. 2022;(21):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
 21. 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;(21):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-139-145>.
 22. Charles-Schoeman C., Wicker P., Sechtem U., Gonzalez-Gay M.A., Wood S., Boy M. et al. THU0136 Cardiovascular safety findings in rheumatoid arthritis patients treated with tofacitinib (CP-690,550), a novel, oral jak inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl. 3):201. Available at: https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/71/Suppl_3/201.1.full.pdf.
 23. 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 Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1450–1459. <https://doi.org/10.1002/art.40911>.
 24. Ytterberg S.R., Bhatt T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L. et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>.
 25. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
 26. Huang S., Cai T., Weber B.N., He Z., Dahal K.P., Hong C. et al. Association Between Inflammation, Incident Heart Failure, and Heart Failure Subtypes in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):1036–1045. <https://doi.org/10.1002/acr.24804>.
 27. Biskup M., Biskup W., Majdan M., Targońska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int*. 2018;38(7):1207–1215. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4053-x>.
 28. Farhat H., Irfan H., Muthiah K., Pallipamu N., Taheri S., Thiagaraj S.S. et al. Increased Risk of Cardiovascular Diseases in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(12):e32308. <https://doi.org/10.7759/cureus.32308>.
 29. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D. et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1042–1055. <https://doi.org/10.1002/art.40841>.
 30. Ungprasert P., Srivaii N., Wijarnpreecha K., Charoenpong P., Knight E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):736–742. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu408>.
 31. Dikranian A.H., Gonzalez-Gay M.A., Wellborne F., Álvaro-Gracia J.M., Takiya L., Stockert L. et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by baseline body mass index: an analysis of pooled data from phase 3 studies. *RMD Open*. 2022;8(1):e002103. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002103>.
 32. Federico L.E., Johnson T.M., England B.R., Wysham K.D., George M.D., Sauer B. et al. Circulating Adipokines and Associations With Incident Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):768–777. <https://doi.org/10.1002/acr.24885>.
 33. Khosrow-Khavar F., Kim S.C., Lee H., Lee S.B., Desai R.J. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):798–804. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221915>.
 34. Kremer J.M., Bingham C.O. 3rd, Cappelli L.C., Greenberg J.D., Madsen A.M., Geier J. et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(3):173–184. <https://doi.org/10.1002/acr2.1123>.
 35. Iwamoto N., Sato S., Kurushima S., Michtsuji T., Nishihata S., Okamoto M. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):197. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02582-z>.
 36. Tóth L., Juhász M.F., Szabó L., Abada A., Kiss F., Hegyi P. et al. Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1246. <https://doi.org/10.3390/ijms23031246>.
 37. Bergstra S.A., Sepriano A., Kerschbaumer A., van der Heijde D., Caporali R., Edwards C.J. et al. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):81–94. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223358>.
 38. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. <https://doi.org/10.1002/art.41752>.

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; kafedarheum@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; kafedarheum@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