

Тофацитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения)

И.Б. Башкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

И.В. Мадьянов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15

² Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования; 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33

³ Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

Резюме

В сообщении приводятся два клинических случая использования тофацитиниба при ведении больных ревматоидным артритом (РА) врачом-ревматологом на амбулаторном этапе в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». В первом клиническом случае описана история болезни пациентки (возраст 48 лет, длительность РА 20 лет), в которой продемонстрированы трудности выбора патогенетической терапии при поздней стадии РА. Последовательно назначенные четыре синтетических базисных противовоспалительных (метотрексат, сульфасалазин, циклофосфамид, лефлуномид) и два генно-инженерных биологических (инфликсимаб, ритуксимаб) препарата не позволили достичь у больной ремиссии заболевания. Снижение активности болезни было отмечено после подключения третьего биологического препарата – этанерцепта, лечение которым пришлось прервать из-за планирования беременности. Возврат к комбинированному лечению после родов не привел к повторному «успеху». Положительный результат удалось достичь через 12 нед. после подключения тофацитиниба в дозе 10 мг/сут, что обеспечило снижение активности РА до умеренной и полную отмену глюкокортикоидов. Учитывая неполный клинический эффект, ревматологом поликлиники доза тофацитиниба была повышена до 20 мг/сут, что привело к достижению низкой активности РА, сохраняющейся на протяжении 5 лет. Второй случай демонстрирует эффективность включения тофацитиниба в схему лечения РА в качестве препарата «второй линии». У больной (возраст 46 лет, длительность РА 10 лет) с долговременной лекарственной (метотрексат 25 мг/нед) клинко-лабораторной ремиссией РА после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей развилось обострение заболевания. Несмотря на трехкомпонентную терапию базисными противовоспалительными препаратами, у пациентки отмечалось сохранение высокой активности РА, что привело к пересмотру патогенетической терапии – подключению тофацитиниба в дозе 10 мг/сут с клиническим эффектом препарата спустя 4 нед. Достигнутая клинко-лабораторная ремиссия заболевания сохраняется на протяжении двух лет. В условиях амбулаторной практики тофацитиниб может стать эффективным средством для оптимизации лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофацитиниб, ингибиторы янус-киназ, таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Башкова ИБ, Мадьянов ИВ. Тофацитиниб как средство оптимизации лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе (клинические наблюдения). *Медицинский совет*. 2024;18(3):139–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases)

Inna B. Bashkova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>, innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>, igo-madyanov@yandex.ru

¹ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

² Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia

³ Institute for the Improvement of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia

Abstract

Two clinical cases of tofacitinib use in the management of rheumatoid arthritis (RA) patients by a rheumatologist at the outpatient stage within the framework of the “Treatment to Target” strategy are presented. The first clinical case describes the case history of a female patient (age 48 years, RA duration 20 years), which demonstrates the difficulties in selecting pathogenetic

therapy for late-stage RA. Consecutively prescribed four synthetic baseline anti-inflammatory drugs (methotrexate, sulfasalazine, cyclophosphamide, leflunomide) and two genetically engineered biological drugs (infliximab, rituximab) failed to achieve remission of the disease in the patient. Decrease in disease activity was noted after connection of the third biological drug – etanercept, treatment with which had to be interrupted due to pregnancy planning. The return to the combined treatment after childbirth did not lead to repeated “success”. A positive result was achieved 12 weeks after tofacitinib at a dose of 10 mg/day, which provided a decrease in RA activity to moderate and complete withdrawal of glucocorticoids. Given the incomplete clinical effect, tofacitinib dose was increased to 20 mg/day by the outpatient rheumatologist, which resulted in achieving low RA activity persisting for 5 years. The second case demonstrates the effectiveness of tofacitinib inclusion in the RA treatment regimen as a “second-line” drug. A patient (age 46 years, RA duration 10 years) with long-term drug (methotrexate 25 mg/week) clinical and laboratory remission of RA after an upper respiratory tract infection developed an exacerbation of the disease. Despite three-component therapy with baseline anti-inflammatory drugs, the patient had persistence of high RA activity, which led to the revision of pathogenetic therapy – tofacitinib at a dose of 10 mg/day with clinical effect of the drug after 4 weeks. The achieved clinical and laboratory remission of the disease has been maintained for two years. In outpatient practice tofacitinib can be an effective tool for optimizing RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, Janus kinase inhibitors, targeted synthetic baseline anti-inflammatory drugs

For citation: Bashkova IB, Madyanov IV. Tofacitinib as a means of optimizing the treatment of rheumatoid arthritis at the outpatient stage (clinical cases). *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(3):139–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-083>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является самым распространенным и инвалидизирующим ревматическим заболеванием, медико-социальные последствия которого по-прежнему представляют серьезную проблему для всего человечества.

В соответствии с реалиями настоящего времени при лечении пациентов с РА рекомендуется достигать ремиссии или низкой активности (в случае длительного течения заболевания). Постановка столь амбициозных целей стала возможной благодаря успешному внедрению в клиническую практику новых классов высокоэффективных лекарственных препаратов, направленных на различные звенья патогенеза РА и позволяющих проводить персонализированную фармакотерапию с учетом индивидуальных особенностей пациента и характера течения заболевания. На сегодняшний день арсенал лекарственных средств, используемых при РА, включает следующие группы препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (СБПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и, наконец, таргетные СБПВП, которые, несмотря на то, что внедрены в клиническую практику сравнительно недавно, начинают занимать все более прочное место в лечении в РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» [1].

С внедрением в клиническую практику группы таргетных СБПВП, самым известным и наиболее апробированным из которых является тофацитиниб, открылись новые возможности лечения РА. Тофацитиниб, как и другие препараты из этой группы, относящиеся к ингибиторам янус-киназ, позволяет проводить персонализированную терапию РА у пациентов с отсутствием эффекта не только на традиционные СБПВП, но и даже на ГИБП [2, 3]. Эффективность тофацитиниба была показана как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом или другими СБПВП [4–6].

Тормозящее влияние янус-киназ на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription proteins) обеспечивает не только снижение продукции провоспалительных цитокинов, но и модуляцию иммунного ответа [7], что весьма актуально для РА. При сопоставимом механизме действия (блокада эффектов цитокинов, участвующих в воспалении) ГИБП и тофацитиниба у последнего препарата имеются преимущества. Будучи синтетическим низкомолекулярным соединением непептидной структуры, для тофацитиниба, равно как и для других представителей класса препаратов ингибиторов янус-киназ, нехарактерно образование нейтрализующих антител, способных в свою очередь привести к развитию вторичной резистентности вследствие снижения сывороточной концентрации лекарственного препарата и проявлению нежелательных явлений, прежде всего инфузионных реакций [8]. Другим преимуществом тофацитиниба перед ГИБП является пероральная форма препарата. Пероральный прием препарата в ряде клинических ситуаций (частые командировки, невозможность обеспечить температурный режим хранения и транспортировки препарата, выраженные деформации кистей, не позволяющие самостоятельно выполнить подкожные инъекции, труднодоступность медицинской помощи и проч.) делает данную терапию более доступной для пациента. Эти и другие преимущества расширяют возможности по использованию тофацитиниба в амбулаторной практике [9].

Согласно российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с РА, утвержденным в 2021 г., при установлении диагноза РА препаратом «первой линии» следует рассматривать метотрексат в отсутствие противопоказаний к его назначению [10]. При отсутствии факторов риска нежелательных лекарственных реакций (пожилой возраст, гематологические нарушения, патология печени, почек и др.) рекомендуется быстрая эскалация дозы метотрексата до 25 мг/нед в течение 3–4 мес. с ежемесячной оценкой его переносимости и эффективности. В случае неполного терапевтического

эффекта и/или неудовлетворительной переносимости перорально принимаемого метотрексата рекомендуется осуществить перевод пациента на парентеральное (предпочтительнее подкожное) введение препарата. Оценку эффективности проводимого лечения следует осуществить не позднее трех месяцев с момента старта патогенетической терапии, ориентируясь на критерии эффективности EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology): снижение индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) более чем на 0,6 при умеренной степени активности РА и более чем на 1,2 – в случае исходно высокой активности болезни [11].

При недостаточной эффективности терапии метотрексатом и отсутствии факторов неблагоприятного прогноза возможно переключение на другие СБПВП (лефлуномид в дозе 20 мг/сут или сульфасалазин в дозе 2–3 г/сут) либо проведение комбинированной трехкомпонентной терапии, включающей метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин в полных терапевтических дозах.

До недавнего времени в случае наличия факторов риска неблагоприятного прогноза (полиартрит, высокие значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и/или С-реактивного белка (СРБ), повышенный уровень ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), быстрое появление или увеличение количества костных эрозий) и/или недостаточной эффективности, и/или неудовлетворительной переносимости метотрексата в режиме монотерапии или в комбинации с другими СБПВП в качестве препаратов «второй линии» терапии РА рассматривались ГИБП. И только в случае неэффективности этой группы прибегали к включению в схему лечения таргетных СБПВП, среди которых самым первым, а потому наиболее назначаемым и апробированным является тофацитиниб [12].

Оправданность такого подхода демонстрирует следующее клиническое наблюдение (представлено с согласия пациентки).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка С., 48 лет, экономист. Дебют серонегативного РА в возрасте 29 лет (2004 г.) сопровождался появлением стойких артритов плечевых, коленных и голеностопных суставов, длительным субфебрилитетом, повышением СОЭ до 62 мм/ч, отсутствием эффекта от приема НПВП. В тот период было выполнено несколько инъекций внутрисуставного введения бетаметазона в полость воспаленных суставов с эффектом последствия 3–4 нед. Спустя год сохранялась высокая клиничко-лабораторная активность заболевания с конституциональными проявлениями, отмечалась сероконверсия РФ. В условиях ревматологического стационара была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в курсовой дозе 1,5 г с последующим назначением преднизолона 7,5 мг/сут (с дальнейшим повышением дозы до 20 мг/сут ввиду недостаточной эффективности) и инициацией терапии метотрексатом в дозе 15 мг/нед. В последующие 5 лет предпринимались попытки подбора СБПВП (прием сульфасалазина в течение

8 мес., внутривенное введение циклофосфида в курсовой дозе 14,4 г, проведение комбинированной терапии метотрексатом 20 мг/нед и лефлуномидом 20 мг/сут). Проводились неоднократные внутрисуставные инъекции бетаметазона в полость коленных и голеностопных суставов.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки сохранялась высокая клиничко-лабораторная и иммунологическая активность заболевания. Поэтому в 2011 г. (через 7 лет после дебюта заболевания) в схему лечения РА был включен ГИБП – инфликсимаб (из расчета 3 мг/кг), позитивный эффект которого через 9 мес. редуцировался, вследствие чего был назначен ГИБП с другим механизмом действия – ритуксимаб в курсовой дозе 2000 мг. Продолжена терапия метотрексатом в максимальной дозе 25 мг/сут в виде подкожных инъекций. Была достигнута умеренная активность РА (индекс DAS28 4,8). Вследствие многолетнего приема глюкокортикоидов у пациентки развился асептический некроз головки правой бедренной кости и вторичный коксартроз, что послужило поводом для проведения тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава в конце 2012 г.

В 2013 г. (через 9 лет после начала РА, после 3 лет включения в схему лечения ГИБП) у пациентки развился симметричный артрит суставов кистей, который сопровождался лабораторными признаками высокой воспалительной активности заболевания. Больной была проведена пульс-терапии метилпреднизолоном и иницирована терапия уже третьим ГИБП – этанерцептом в дозе 50 мг/нед. На фоне лечения этанерцептом через 2 мес. было достигнуто заметное снижение активности РА (утренняя скованность в пределах 15 мин, число болезненных/припухших суставов – 1/1, гемоглобин 124 г/л, СОЭ 23 мм/ч, индекс DAS28 2,8, отсутствовала потребность в приеме НПВП).

В связи с планированием беременности пациентка в феврале 2014 г. отменила метотрексат, продолжила терапию этанерцептом, на фоне которого наступила беременность. Этанерцепт был отменен на 5–6-й нед. беременности, пациентка была переведена на прием метилпреднизолона 16 мг/сут и ибупрофена 1200 мг/сут с отменой НПВП в 3-м триместре. В июне 2015 г. – срочные самопроизвольные роды на сроке 39 нед., родился здоровый ребенок. Спустя месяц возобновлена терапия метотрексатом 25 мг/нед и этанерцептом 50 мг/нед с продолжением перорального приема метилпреднизолона. В последующие 2,5 года проведения комбинированного лечения не удалось достигнуть низкой активности РА, несмотря на кратковременное повышение дозы этанерцепта до 100 мг/нед и подключение сульфасалазина 2 г/сут. В 2017 г. пациентке выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

В декабре 2017 г. ввиду сохранения высокой клиничко-лабораторной активности (СОЭ 119 мм/ч, СРБ 40 мг/л, индекс DAS28 7,56) пациентке в условиях ревматологического стационара ФКНЦ ФМБА РФ (Москва) иницирована терапия тофацитинибом по 5 мг в 2 приема. Спустя неделю приема больная отметила выраженный анальгетический эффект препарата и отсутствие необходимости

в постоянном приеме НПВП. Дальнейшая курация больной осуществлялась ревматологом поликлиники – в последующие 3 мес. наблюдалось нарастание клинического эффекта. В течение года пациентка продолжала комбинированную терапию РА, включающую пероральный прием тофацитиниба в дозе 10 мг/сут и подкожное введение метотрексата в дозе 25 мг/нед, которая обеспечивала поддержание умеренной активности заболевания на фоне полной отмены глюкокортикоидов.

В январе 2019 г. пациентка обратилась к ревматологу поликлиники с клиническими признаками обострения заболевания, появление которых больная связала с перенесенным в последний месяц психоэмоциональным стрессом. Больная предъявляла жалобы на болезненность и припухлость пястно-фаланговых и коленных суставов, утреннюю скованность в течение 2 ч, нарушение сна из-за болей. При лабораторных исследованиях зафиксировано увеличение СОЭ до 65 мм/ч, СРБ до 45,5 мг/л. Индекс DAS28 составил 5,7.

Ревматологом поликлиники было принято решение увеличить дозу тофацитиниба в 2 раза – до 20 мг/сут (по 10 мг 2 раза в день). В последующие 3 мес. отмечалась отчетливая положительная клиническая и лабораторная динамика, демонстрирующая эффективность увеличенной дозы препарата: полностью купировались боли, регрессировали синовиты, исчезла утренняя скованность, произошла нормализация лабораторных показателей. Низкая активность заболевания сохраняется по настоящее время.

В период терапии тофацитинибом пациентка перенесла острый верхнечелюстной синусит, опоясывающий герпес (Herpes zoster), дважды новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), ротавирусную инфекцию. Регулярно проводимый лабораторный мониторинг не выявил снижения уровня гемоглобина, нейтрофилов и лимфоцитов, функциональные пробы печени и почек оставались в пределах референсных значений. Последние уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 1,58 и 3,96 ммоль/л соответственно.

Таким образом, повышение дозы тофацитиниба до 20 мг/сут на фоне сохранения приема метотрексата позволило достичь снижения активности РА у пациентки с большим (20 лет) стажем заболевания, имевшей предшествующий не совсем успешный опыт применения последовательно назначенных трех разных препаратов из группы ГИБП наряду с использованием СБПВП.

Вышеприведенное клиническое наблюдение согласуется с данными литературы. В частности, эффективность включения тофацитиниба в схему лечения РА после «неудачи» применения одного или нескольких ГИБП, в т. ч. с разными механизмами действия, была продемонстрирована как в серии рандомизированных клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики [13, 14].

Благодаря активному изучению возможностей таргетной терапии РА, накоплению информации об эффективности и безопасности применения средств из группы ингибиторов янус-киназ у различных по сложности

и особенностям течения РА больных стали формироваться предпосылки для более раннего использования представителей этой группы в терапии данного заболевания [15, 16]. Речь в этом случае, как правило, идет о целесообразности использования таргетных БПВП в качестве препаратов «второй линии» лечения РА вместо ранее прочно занявших эту «позицию» ГИБП. И вновь в первую очередь это касается наиболее изученного представителя ингибиторов янус-киназ – тофацитиниба. В частности, возможность использования тофацитиниба как альтернативы ингибиторам фактора некроза опухоли альфа в качестве препарата «второй линии» была успешно продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ORAL-Standard, где тофацитиниб сравнивался с адалимумабом и не уступал ему по эффективности [17]. По мнению Е.Л. Насонова и Т.В. Коротаевой, у ингибиторов янус-киназ в случае выбора в качестве препарата «второй линии» имеется ряд преимуществ по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа [18]. Во-первых, более быстрое развитие клинического эффекта (максимальный эффект наблюдается уже через 3 мес., тогда как на фоне терапии ГИБП – через 4–6 мес.). Во-вторых, возможность проведения монотерапии у пациентов с непереносимостью метотрексата [4, 11]. В-третьих, более раннее назначение ингибиторов янус-киназ, а следовательно, более ранняя возможность достижения ремиссии у ряда пациентов может снизить потребность в системных глюкокортикоидах, применение которых нередко ассоциируется с развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций.

Вышеприведенные доводы в пользу раннего назначения таргетных СБПВП при РА нашли отражение в последней версии Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению РА, в которых допускается назначение ингибиторов янус-киназ сразу после «неудачи» традиционных СБПВП.

Целесообразность внедрения этого подхода в клиническую практику демонстрирует следующее клиническое наблюдение (представлено с согласия пациентки).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка О., 46 лет, менеджер, наблюдается у ревматологов с 2013 г. по поводу серопозитивного РА. В дебюте заболевания 10 лет назад отмечались стойкие симметричные артриты мелких суставов стоп с выраженной утренней скованностью более 1 ч в отсутствие эффекта от приема НПВП, повышение острофазовых белков (СОЭ 56 мм/ч, СРБ 43,1 мг/л), РФ до 39,5 Ед/мл, АЦЦП до 364,8 Ед/мл. Антинуклеарные антитела не выявлялись. Аллель HLA B27 отсутствовал. На рентгенограмме дистальных отделов стоп определялись околосуставной остеопороз и единичные мелкие кистовидные просветления. В условиях ревматологического стационара была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1500 мг на курс с последующим пероральным приемом преднизолона 5 мг/сут, инициировано лечение метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед. Спустя 4 мес.

была осуществлена повторная госпитализация в стационар в связи с сохранением болей в суставах стоп и присоединившимся артритом пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей, по поводу чего были увеличены дозы метотрексата до 10 мг/нед и преднизолона до 7,5 мг/сут. После выписки из стационара была проведена эскалация дозы перорального метотрексата до 15 мг/нед, начато постепенное снижение дозы преднизолона вплоть до полной отмены в течение 6 мес.

После полной отмены преднизолона у пациентки рецидивировали артриты мелких суставов кистей и стоп, увеличилась продолжительность утренней скованности, появилась ежедневная потребность в приеме НПВП. По данным лабораторных исследований, выполненных в 2016 г.: СОЭ составило 43 мм/ч, СРБ 21 мг/л, РФ 171,4 Ед/мл. На рентгенограмме суставов кистей определялись рентгенологические признаки РА II стадии с единичными эрозиями. Ультразвуковое исследование (УЗИ) правого лучезапястного сустава выявило выраженный синовит лучезапястного сустава, теносиновит сухожилия локтевого разгибателя запястья с локальным выбуханием стенки влагалища в виде синовиальной кисты. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки эрозивного гастрита. Были отменены НПВП, проведено курсовое лечение ингибиторами протонной помпы, выполнено однократное введение раствора бетаметазона в полость правого лучезапястного сустава под контролем УЗИ-навигации. Пациентка была переведена на парентеральное введение метотрексата (подкожно) в дозе 15 мг/нед с титрованием дозы препарата в последующие 2 мес. до 25 мг/нед, что позволило через 3 мес. достигнуть низкой степени активности РА (индекс DAS28 2,9).

В последующие 5 лет при динамическом наблюдении наблюдалась стойкая лекарственная клинко-лабораторная ремиссия заболевания. Постепенно доза метотрексата была снижена до 20 мг/нед из-за регулярного появления тошноты на следующий день после введения препарата (несмотря на прием фолиевой кислоты в дозе 10 мг/нед).

В марте 2021 г. после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей длительное время сохранялись заложенность носа, снижение обоняния, головные боли и боли в околоносовой области, вследствие чего пациентке была выполнена компьютерная томография придаточных пазух носа, выявившая признаки правостороннего фронтита, этмоидита, гайморита и дефекта нижней стенки правой верхнечелюстной пазухи, что стало причиной назначения антибактериальной терапии, отмены метотрексата, а в последующем – проведения операции по пластике дефекта. Отмена базисной противовоспалительной терапии привела к рецидиву артрита суставов кистей спустя 3 мес., вновь отмечалось повышение острофазовых показателей крови, появилась потребность в ежедневном приеме НПВП. По данным магнитно-резонансной томографии суставов кистей выявлены утолщение синовиальной оболочки, умеренное количество выпота в полостях лучезапястных, межзапястных, запястно-пястных, пястно-фаланговых суставов,

неравномерное сужение суставных щелей вышеописанных суставов, многочисленные мелкие краевые узурации костей запястья и единичные эрозии головок пястных костей, в окружающих мягких тканях обнаружены два ревматоидных узелка диаметром 4 мм. В сентябре 2021 г. была возобновлена терапия метотрексатом 20 мг/нед, и ввиду неэффективности НПВП был подключен метилпреднизолон 6 мг/сут. Кроме того, спустя 2 мес. из-за сохраняющейся активности РА в схему лечения был добавлен гидроксихлорохин 200 мг/сут (масса тела 49 кг). Попытки снижения дозы метилпреднизолона менее 4 мг/сут сопровождались усилением клинической симптоматики (усиление припухлости суставов в области лучезапястных и пястно-фаланговых суставов кистей, нарастание утренней скованности до 2 ч), вследствие чего в январе 2022 г. пациентке рекомендована трехкомпонентная комбинированная терапия сБПВП – с дополнительным подключением сульфасалазина с титрованием дозы препарата до 2 г/сут.

Пациентка была крайне обеспокоена изменением формы кистей (формирование ульнарной девиации, больше справа), затруднениями при выполнении обычных действий («не могла заплести косу дочери», «не было цепкости и ловкости в 4–5-м пальцах правой кисти», не могла удерживать посуду в руках, открыть банку с навинчивающейся крышкой, выполнять работу по дому и проч.). На фоне комплексного лечения в условиях реабилитационного стационара отмечалась лишь незначительная положительная динамика.

При объективном осмотре обращало на себя внимание нарушение формы лучезапястных, ряда пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, голеностопных, плюснефаланговых суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений, сопровождаемое ограничением движений в них. Отмечалась ульнарная девиация, больше выраженная справа, гипотрофия межкостных мышц кистей. Сила сжатия кистей – 50%. Число болезненных суставов – 9, число припухших суставов – 12. По органам и системам при осмотре патологии не выявлено. Определялись нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 107 г/л), повышение СОЭ 39 мм/ч и СРБ 17 мг/л. Индекс DAS28 составил 6,1.

Проведено УЗИ суставов кистей (декабрь 2021 г.), выявившее синовиты лучезапястных, пястно-фаланговых суставов с патологической гиперваскуляризацией синовиальной оболочки, параартикулярные изменения 2–3-х пястно-фаланговых суставов правой кисти, сохраняющийся теносиновит локтевого разгибателя запястья справа. На рентгенограмме суставов кистей и стоп (январь 2022 г.) отмечались рентгенологические признаки эрозивного артрита II стадии.

Несмотря на трехкомпонентную терапию сБПВП в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов, у пациентки с прогностически неблагоприятными факторами заболевания (большое количество пораженных суставов, высокие титры РФ и АЦЦП, повышение СОЭ и СРБ, эрозивный артрит, ревматоидные узелки, анемия хронического

воспаления) отмечалось сохранение высокой активности РА, что, безусловно, требовало пересмотра патогенетической терапии [10, 11].

После исключения латентно протекающего туберкулеза, наличия хронических инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ) значимых гематологических изменений, выраженных нарушений функции печени и почек, значимых отклонений параметров липидного обмена пациентке в конце января 2022 г. врачом поликлиники было принято решение включить в схему лечения РА тофацитиниб. Препарат был назначен в суточной дозе 10 мг (по 5 мг 2 раза в день).

Спустя 4 нед. после начала приема тофацитиниба была зафиксирована положительная динамика в виде значимого уменьшения болей и припухлости суставов, длительности утренней скованности, расширения функциональных возможностей, уменьшения лабораторных признаков активности РА (СОЭ 8 мм/ч, СРБ 2 мг/л). Ревматологом была назначена схема снижения дозы и отмены метилпреднизолона. Через 3 мес. от начала приема тофацитиниба выполнено УЗИ суставов кистей, которое также продемонстрировало позитивную динамику в виде разрешения теносиновиита локтевого разгибателя запястья справа, устранения патологической гиперваскуляризации синовиальной оболочки, уменьшения выраженности и количества синовитов, что позволило не только полностью отказаться от приема глюкокортикоидов, но и осуществить отмену сульфасалазина и гидроксихлорохина. При динамическом наблюдении намечалось повышение уровня гемоглобина до 116 г/л, биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени и почек, определялись в пределах референсных значений. Выявлено небольшое повышение уровня общего холестерина до 5,59 ммоль/л и холестерина ЛПНП до 3,61 ммоль/л при неизменных показателях холестерина ЛПВП (1,49 ммоль/л) и триглицеридов (1,09 ммоль/л). В этой связи заметим, что атерогенные сдвиги в липидограмме при назначении ингибиторов янус-киназы ожидаемы [19], а потому должны быть предметом мониторинга при включении в схему лечения препаратов из этой группы. При дальнейшем наблюдении в отсутствие гиполипидемической терапии отмечалась стабилизация содержания холестерина ЛПНП в крови на цифрах 3,4–3,6 ммоль/л. Пациентке даны рекомендации в плане соблюдения ограничений в пищевом рационе, направленных на нормализацию липидного спектра крови.

Снижения содержания РФ в крови не наблюдалось (146,2 Ед/мл). Продолжена терапия тофацитинибом 10 мг/сут в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед под динамическим контролем ревматолога поликлиники.

В конце мая 2021 г. пациентка перенесла опоясывающий герпес (Herpes zoster) с локализацией поражения в пределах одного дерматомы. Со второго дня герпетических высыпаний был назначен ацикловир в дозе 3,2 г/сут, который больная принимала на протяжении 5 дней. Тофацитиниб на период проведения противовирусной терапии не отменялся.

Клинико-лабораторная ремиссия заболевания сохраняется по настоящее время. Прогрессирования структурных рентгенологических изменений в суставах кистей

и стоп не наблюдается. Проведенное в декабре 2023 г. УЗИ суставов кистей подтвердило достижение артросонографической ремиссии заболевания. На текущий момент пациентка продолжает находиться под динамическим наблюдением ревматолога поликлиники и получать метотрексат в комбинации с тофацитинибом.

Таким образом, вышеприведенный клинический пример демонстрирует целесообразность включения таргетного СБВП (в частности, тофацитиниба) в отдельных случаях в качестве препарата «второй линии» в схему лечения РА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первым показанием, зарегистрированным для тофацитиниба, стало применение препарата для лечения взрослых пациентов с активным РА умеренной или высокой степени активности с неадекватным ответом на один или несколько БВП (синтетических и/или биологических). В серии многоцентровых рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что применение тофацитиниба при РА позволяет достичь клинического эффекта и замедлить прогрессирование структурных рентгенологических изменений в суставах у пациентов, как ранее не получавших патогенетической терапии, так и у не ответивших на применение СБВП или ингибиторов фактора некроза опухоли [5, 13, 16]. И если в предыдущей версии Российских клинических рекомендаций тофацитиниб был рекомендован к применению у пациентов с РА в качестве препарата «третьей линии» (в случае неэффективности комбинации СБВП и ГИБП), то накопление международного и отечественного опыта использования ингибитора янус-киназы в лечении РА позволяет в настоящее время рекомендовать его как препарат «второй линии» наряду с ГИБП [1, 2, 20, 21].

Как показывает наше второе наблюдение, у пациентки с длительно сохраняющейся клинико-лабораторной ремиссией РА, достигнутой с помощью подкожного введения метотрексата в дозе 25 мг/нед, после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей развилось обострение основного заболевания. Проведение трехкомпонентной комбинированной терапии СБВП не увенчалось успехом, сохранялась высокая активность заболевания, наблюдалось прогрессирование структурных рентгенологических изменений в суставах, у пациентки имелись факторы риска неблагоприятного прогноза болезни и невозможность снижения дозы глюкокортикоидов, что в совокупности требовало пересмотра проводимого лечения. Включение тофацитиниба 10 мг/сут в схему лечения позволило уже через 4 нед. получить положительную динамику со стороны как клинических, так и лабораторных показателей. Спустя 12 нед. были отменены глюкокортикоиды, сульфасалазин и гидроксихлорохин, продолжена терапия тофацитинибом 10 мг/сут в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед. При последующем наблюдении было зафиксировано достижение инструментальной ремиссии РА. Практически полностью была восстановлена функциональная активность пациентки.

В исследовании В.И. Мазурова с соавт. было показано быстрое развитие клинического эффекта, выраженное

снижение лабораторной активности и улучшение функциональных способностей пациентов с активным РА, получавших тофацитиниб в комбинации с метотрексатом, уже к 12-й нед. лечения с дальнейшим нарастанием эффекта в последующие 2 года наблюдения [22].

Не вызывает сомнения эффективность тофацитиниба, назначенного в качестве препарата 2-й линии у пациентов с РА, не ответившим на терапию метотрексатом и/или другими СБПВП. Так, проведенный анализ результатов терапии тофацитинибом 347 пациентов с РА, включенных в Общероссийский регистр больных ревматоидным артритом (ОРЕЛ), показал сходную эффективность как среди «бионаивных» (не получавших ГИБП), так и получавших ранее ГИБП [14]. Результаты исследований демонстрируют быстрое развитие противовоспалительного и анальгетического действия ингибиторов янус-киназ у больных РА, резистентных к двум и более ГИБП с разными механизмами действия.

В описываемом нами первом клиническом наблюдении обращает на себя внимание наступление выраженного анальгетического эффекта тофацитиниба и отказ от приема НПВП уже спустя 7 дней. Быстрое развитие анальгетического эффекта тофацитиниба было убедительно продемонстрировано в российском наблюдательном исследовании, включившем 88 пациентов с РА. Так, статически значимое снижение выраженности боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (на 22,6%, $p < 0,01$) было отмечено авторами уже к концу 1-й нед. назначения препарата [23].

В открытом клиническом исследовании Е.Л. Лучихина с соавт. показали, что для достижения низкой активности болезни практически каждому третьему пациенту с РА (30%), не ответившему на терапию СБПВП и ГИБП, потребовалось повысить дозу тофацитиниба в 2 раза (по 10 мг 2 раза в день), как и в нашем случае. При этом эффективность таргетного СБПВП, назначенного в качестве препарата «второй» или «третьей линии», оказалась практически равнозначной. В этой связи авторы приходят к заключению, что в случае терапевтической неудачи при назначении СБПВП следует отдавать предпочтение тофацитинибу как препарату «второй линии» [15].

Перед назначением любого патогенетического препарата показано проведение лабораторного и инструментального дообследования на предмет выявления потенциальных противопоказаний и возможных факторов риска нежелательных лекарственных реакций. Экспертами EULAR разработаны рекомендации по лечению иммуновоспалительных ревматических заболеваний ингибиторами янус-киназ, в которых нашли отражение показания и противопоказания к назначению препаратов, их дозовый режим, рекомендуемые обследования до назначения терапии, нежелательные лекарственные реакции, клинический и лабораторный мониторинг, применение препаратов в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и др. [24]. Следует помнить, что тофацитиниб может быть назначен в ряде клинических ситуаций только в порядке исключения, когда нет других вариантов альтернативного лечения¹:

- 1) пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- 2) пациенты, имеющие статус курильщика в анамнезе или в настоящее время;
- 3) при наличии ишемической болезни сердца или факторов риска кардиоваскулярной патологии (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия);
- 4) при наличии факторов риска тромбозов (наследственная патология свертываемости крови, наличие тромбов в анамнезе, прием комбинированных гормональных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии, послеоперационный период);
- 5) злокачественное новообразование в анамнезе или в настоящее время [11, 18, 25, 26].

Следует проявлять осторожность при назначении тофацитиниба пациентам с интерстициальным заболеванием легких ввиду их высокой подверженности инфекциям, а также с повышенным риском перфорации желудочно-кишечного тракта (например, при дивертикулите в анамнезе, при одновременном применении НПВП и пероральных глюкокортикоидов).

Учет рисков, связанных с применением тофацитиниба, позволяет надеяться на долгосрочную терапию данным препаратом. Справедливости ради, хотелось бы отметить длительное удержание на терапии тофацитинибом в первом клиническом наблюдении – более 6 лет. По данным долгосрочных расширенных исследований, медиана выживаемости терапии тофацитинибом составила 4,9 [4,7; 5,1] года, при этом удержание на терапии данным препаратом в сроки 2 и 5 лет наблюдалось в 75,5 и 49,4% случаев соответственно. Не получено статистически значимой разницы по выживаемости терапии в зависимости от суточной дозы тофацитиниба (10 и 20 мг/сут), но она оказалась несколько выше в случае назначения препарата в режиме монотерапии. В каждом 2-м случае (50,7%) прием препарата был прекращен, чаще всего по причине развития нежелательных лекарственных реакций, большинство из которых были легкой или средней степени тяжести [27]. В исследовании, посвященном оценке выживаемости терапии тофацитинибом у 30 пациентов с РА в условиях реальной клинической практики, было показано, что при назначении его в качестве препарата 1-й, 2-й и 3-й линии терапии в большинстве случаев лечение было прекращено спустя 1 год и более от момента его начала, при этом в каждом 3-м случае – по причине развития нежелательных лекарственных реакций. В то время как удержание на терапии тофацитинибом, назначенным в качестве препарата выбора 4-го или 5-го порядка, сохранялось на протяжении более 3 лет [28].

Терапия тофацитинибом должна сопровождаться мониторингом лабораторных показателей, в частности оценкой общеклинического анализа крови с контролем уровня лимфоцитов, нейтрофилов и гемоглобина – исходно, далее через 4–8 нед. лечения, а затем каждые 12 нед., активности ферментов печени и уровня креатинина – не реже 1 раза в 8–12 нед., параметров липидограммы – через 8 нед. от начала терапии.

В описываемых нами клинических наблюдениях динамический мониторинг не выявил ухудшения

¹ Опросный лист при первом назначении терапии препаратом Тофацитиниб. Режим доступа: <https://axelpharm.ru/upload/iblock/a7f/amfych1s3dn3e26lvxgci4m9esvgvobe0.pdf>.

лабораторных показателей, за исключением изменения параметров липидограммы. В проведенных клинических исследованиях лечение тофацитинибом сопровождалось повышением сывороточного уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП, при этом изменения концентрации липидов наблюдались в первые три месяца с момента инициации терапии ингибитором янус-киназ, после чего они стабилизировались [19]. Повышение содержания холестерина ЛПНП в сочетании с другими факторами риска кардиоваскулярной патологии диктует необходимость ужесточения соблюдения гипохолестериновой диеты и в отдельных случаях назначения гиполипидемической терапии.

Поскольку ингибиторы янус-киназ подавляют эффекты цитокинов, принимающих участие в формировании противоинфекционного иммунитета, становится закономерностью развитие инфекционных осложнений со стороны верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного и мочеполового тракта на фоне лечения данными препаратами. Чаще всего эти осложнения протекают не тяжело и не требуют отказа от проведения дальнейшего лечения. По данным рандомизированных клинических исследований, наблюдательных исследований и регистров, развитие тяжелых инфекций (туберкулез, микотические инфекции, пневмоцистная пневмония) наблюдается очень редко, их частота сходна с таковой на фоне лечения ГИБП [18, 29]. Исключением является герпетическая инфекция (Herpes zoster), риски которой возрастают, особенно у пациентов, получающих глюкокортикоиды и метотрексат [30, 31]. Вероятно, повышенный риск развития опоясывающего герпеса является класс-специфическим эффектом ингибиторов янус-киназ [24], связанным с блокированием антивирусных эффектов интерферона альфа или бета (JAK1 и JAK3), уменьшением количества естественных киллерных клеток и некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в поддержании противовирусной защиты [18]. По мнению Б.С. Белова с соавт., в случае развития герпетической

инфекции терапию ингибиторами янус-киназ следует временно прервать до излечения [25]. В обоих наблюдаемых нами случаях отмечалось развитие опоясывающего герпеса (Herpes zoster) в первый год применения тофацитиниба. Отмечалось легкое протекание инфекции, что не потребовало отмены препарата.

В 2022 г. в Российской Федерации компания «Аксель-Фарм» зарегистрировала дженерик тофацитиниба [21]. Регистрация препарата была проведена после сравнения фармакокинетики и биоэквивалентности 5 мг тофацитиниба (ООО «АксельФарм», Россия) с 5 мг оригинального препарата в рамках открытого рандомизированного перекрестного клинического исследования (протокол ТОФА-AXEL-2021)². Появление нового дженерического препарата из категории таргетных СБВП позволит расширить возможности терапии РА и сделать ее фармакоэкономически более доступной для большего количества пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тофацитиниб в дозе 10 или 20 мг/сут может эффективно применяться в амбулаторной практике у пациентов с РА умеренной или высокой степени активности в качестве препарата «второй» (предпочтительно) или «третьей линии», т. е. при отсутствии ответа на терапию как метотрексатом и другими СБВП, так и ГИБП с разными механизмами действия.



Поступила / Received 06.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2024
Принята в печать / Accepted 29.02.2024

² Регистрационное удостоверение №ЛП-№(001513)-(PF-RU), форма выпуска – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 5 и 10 мг. Режим доступа: <https://axelpharm.ru/upload/iblock/b4a/kkxkni0ogq9k8eeghzw8iqgykg1gazq.pdf>; Отчет о результатах клинического исследования. Протокол ТОФА-AXEL-2021 «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Тофацитиниб, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг (ООО «АксельФарм», Россия) и Якинус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг («Пфайзер Инк», США)». 2021. Режим доступа: <https://clinline.ru/reestrklinicheskikh-issledovaniy/289-08.06.2021.html?ysclid=libl4dzd2y72561038>.

Список литературы / References

- Насонов ЕЛ. Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового? *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):5–12. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/tofacitinib-pri-revmatoidnom-artrite-cto-novogo>.
Nasonov EL. Tofacitinib for rheumatoid arthritis: what's new? *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):5–12. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2020-1/tofacitinib-pri-revmatoidnom-artrite-cto-novogo>.
- Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, 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>.
- Чичасова НВ, Лила АМ. 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>.
Chichasova NV, Lila AM. 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>.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connel CA, Bradley JD 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 JM, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E et al. Tofacitinib 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>.
- Yamanaka H., Tanaka Y., Takeuchi T, Sugiyama N., Yuasa H., Toyozumi S. et al. Tofacitinib, 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>.
- Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1311–1316. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206028>.
- Новиков ПИ, Иванова ОН, Хачкинаев КА, Давыдова АФ, Сальникова ТС, Моисеев СВ. Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):59–65. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/effektivnost-i-bezopasnost-tofacitiniba-v-lechenii-revmatoidnogo-artrita>.
Novikov PI, Ivanova ON, Khachkinaev KA, Davydova AF, Salnikova TS, Moiseev SV. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(1):59–65. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/effektivnost-i-bezopasnost-tofacitiniba-v-lechenii-revmatoidnogo-artrita>.

9. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2015;9(2):28–32. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/619/604>.
- Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. The experience of using tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(2):28–32. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/619/604>.
10. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Амирджанова ВН, Белов БС и др. *Клинические рекомендации: ревматоидный артрит*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_2.
- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, 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>.
12. Насонов ЕЛ (ред.). *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
13. Burmester GR, 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).
14. Авдеева АС, Мисиюк АС, Сатыбалдыев АМ, Лукина ГВ, Сороцкая ВН, Жилев ЕВ 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>.
- Avdeeva AS, Misiyuk AS, Satybaldyev AM, Lukina GV, Sorotskaya VN, Zhilyaev EV 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(3):262–267. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2891>.
15. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ, Мисиюк АС, Александрова ЕН, Новиков АА и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*. 2016;10(2):17–23. Режим доступа: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/679/664>.
- Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, Misiyuk AS, Alexandrova EN, Novikov AA 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 trial. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(2):17–23. (In Russ.) Available at: <https://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/679/664>.
16. Conaghan PG, Ostergaard M, Bowes MA, Wu C, Fuerst T, van der Heijde D et al. Comparing the effects of tofacitinib, 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>.
17. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, 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>.
18. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/3145/2169>.
- Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/3145/2169>.
19. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117–127. <https://doi.org/10.1002/art.38894>.
20. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Мисиюк АС. Российский и международный опыт применения ингибитора Янус-киназ при ревматоидном артрите. *Медицинский совет*. 2017;10(8):87–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>.
- Karateev DE, Luchikhina EL, Misiyuk AS. Russian and international experience in the use of Janus kinase inhibitor in rheumatoid arthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;10(8):87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-87-92>.
21. Чичасова НВ, Лиля АМ. 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>.
- Chichasova NV, Lila AM. 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>.
22. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Самигуллина РР, Гайдук ИЗ. 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/2519/1674>.
- Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR, Gaidukova IZ. 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/2519/1674>.
23. Каратеев АЕ, Погочева ЕЮ, Амирджанова ВН, Филатова ЕС, Лиля АМ, Мазуров ВИ 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(4):394–400. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
- Karateev AE, Pogozheva EYu, Amirjanova VN, Filatova ES, Lila AM, Mazurov VI 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(4):394–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-394-400>.
24. Nash P, Kerschbaumer A, Dorner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71–87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218398>.
25. Белов БС, Муравьева НВ, Тарасова ГМ, Баранова ММ. Применение ингибиторов янус-киназ в терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: вопросы безопасности. *Медицинский совет*. 2021;2(7):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
- Belov BS, Muravyeva NV, Tarasova GM, Baranova MM. Use of Janus kinase inhibitors in the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases: safety issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;2(7):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-76-84>.
26. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):301–304. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00767-7>.
27. Pope JE, 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;28;1(2):73–82. <https://doi.org/10.1002/acr2.1010>.
28. Грднева ГИ, Аронова ЕС, Белов БС. Удержание на терапии тофацитинибом пациентов с ревматоидным артритом (данные реальной клинической практики). *Современная ревматология*. 2022;16(6):32–37. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
- Gridneva GI, Aronova ES, Belov BS. Retention on tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis (real clinical practice data). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(6):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-32-37>.
29. Чичасова НВ. Тофацитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении. *Медицинский совет*. 2019;1(1):64–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.
- Chichasova NV. Tofacitinib: efficacy and safety in long-term use. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;1(1):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.
30. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, Winthrop K. Risk for Herpes Zoster in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(9):1249–1254. <https://doi.org/10.1002/acr.23769>.
31. Winthrop KL, Curtis JR, Yamaoka K, Lee EB, Hirose T, Rivas JL et al. Clinical management of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis receiving tofacitinib treatment. *Rheumatol Ther*. 2022;9(1):243–263. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00390-0>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов

Концепция и дизайн исследования – И.Б. Башкова

Написание текста – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов

Сбор и обработка материала – И.Б. Башкова

Обзор литературы – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов
 Анализ материала – И.Б. Башкова, И.В. Мадянов
 Статистическая обработка – И.Б. Башкова
 Редактирование – И.В. Мадянов
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Б. Башкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Study concept and design – Inna B. Bashkova
 Text development – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Collection and processing of material – Inna B. Bashkova
 Literature review – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Material analysis – Inna B. Bashkova, Igor V. Madyanov
 Statistical processing – Inna B. Bashkova
 Editing – Igor V. Madyanov
 Approval of the final version of the article – Inna B. Bashkova

Информация об авторах:

Башкова Инна Борисовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования (г. Чебоксары); 428020, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, д. 33; innabashkova@yandex.ru

Мадянов Игорь Вячеславович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова; 428015, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, д. 15; профессор кафедры терапии и семейной медицины, Институт усовершенствования врачей; 428018, Россия, Чувашская Республика, Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27; igo-madyanov@yandex.ru

Information about the authors:

Inna B. Bashkova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Rheumatologist, Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty; 33, Fedor Gladkov St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428020, Russia; innabashkova@yandex.ru

Igor V. Madyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov; 15, Moskovsky Ave., Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia; Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, State Autonomous Institution of the Chuvash Republic of Institute of Advanced Training of Doctors; 27, Mikhail Sespel St., Cheboksary, Chuvash Republic, 428018, Russia; igo-madyanov@yandex.ru