



## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

# Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артрита

П.И. Новиков<sup>1</sup>, О.Н.Иванова<sup>2</sup>, К.А. Хачкинаев<sup>3</sup>, А.Ф. Давыдова<sup>4</sup>,  
Т.С. Сальникова<sup>5</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва,

<sup>2</sup>Воронежская областная клиническая больница №1, областной ревматологический центр, Воронеж,

<sup>3</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону

<sup>4</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар,

<sup>5</sup>ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», Тула

Тофацитиниб (Яквинус) — это пероральный ингибитор янус-киназы (JAK), который блокирует эффекты провоспалительных цитокинов. Тофацитиниб применяют в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным РА, не ответивших на лечение БПВП и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В статье обсуждаются клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность и безопасность тофацитиниба в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова.** Ревматоидный артрит, лечение, тофацитиниб, ингибитор янус-киназы.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 59-65.**

Тофацитиниб — это новый пероральный препарат, который применяют в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ревматоидным артритом (РА), не ответивших на лечение БПВП и/или ГИБП [1,2]. В отличие от ГИБП, взаимодействующих с внеклеточными мишенями, такими как растворимые цитокины (например, фактор некроза опухоли  $\alpha$  — ФНО), цитокиновые рецепторы (ИЛ-1Р, ИЛ-6Р) или другие клеточные рецепторы (CD20, CD80),

тофацитиниб оказывает действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, включающую в себя янус-киназы [JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу (ТЯК) 2], белок-трансдуктор и активатор транскрипции (STAT — signal transducer and activator of transcription) [3]. JAK — это тирозинкиназы, связанные с рецепторами цитокинов, в том числе различных интерлейкинов (ИЛ) и интерферонов. При взаимодействии цитокина с рецептором JAK фосфорилируют STAT молекулы, которые проникают в ядро клеток и индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие соответствующих цитокинов. Тофацитиниб ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени JAK2 и обладает ограниченной аффинностью к ТЯК2 [4]. Подавление фосфорилирования и активации JAK предупреждает фосфорилирование и активацию STAT и, соответственно, транскрипцию генов, что приводит к снижению продукции цитокинов и модуляции иммунного ответа. Эффективность тофацитиниба в лечении РА была установлена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы, в которых его применяли в основном в качестве препарата второго или третьего ряда, т.е. при неэффективности метотрексата, ингибиторов ФНО и/или других БПВП или ГИБП [5].

Применение тофацитиниба расширяет возможности патогенетической терапии РА. По механизму действия (блокада эффектов провоспалительных цитокинов) тофацитиниб сходен с ГИБП, но, в отличие от послед-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

них, является низкомолекулярным синтетическим препаратом, что позволяет назначать его внутрь. Необходимость в парентеральном введении (внутривенном или подкожном) нельзя считать серьезным недостатком ГИБП, однако она может ограничивать их применение в определенных ситуациях. Более важная проблема – иммуногенность ГИБП, т.е. образование нейтрализующих антител, которые могут отразиться на эффективности и безопасности препаратов этой группы. По данным мета-анализа 68 исследований более чем у 14000 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$ , в целом частота образования антител к препаратам этой группы составила 12,7% [6]. Она была выше при применении инфликсимаба (25,3%) и адалимумаба (14,1%), ниже при лечении цертолизумабом (6,9%) и голимумабом (3,8%) и самой низкой при назначении этанерцепта (1,2%). В клинических исследованиях наличие нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО- $\alpha$  ассоциировалось со снижением сывороточных концентраций и эффективности этих препаратов и увеличением риска некоторых побочных эффектов, прежде всего инфузионных реакций. Например, при мета-анализе 12 наблюдательных когортных исследований было показано, что появление антител к ингибиторам ФНО- $\alpha$  приводило к снижению частоты ответа на лечение на 68% [7]. Тофацитиниб обладает непептидной структурой и, соответственно, не должен вызывать появление антител, что теоретически может способствовать более стойкому эффекту препарата.

Ниже приводятся описания клинических наблюдений, которые демонстрируют эффективность и безопасность тофацитиниба в различных клинических ситуациях.

*Пациентка Д., 1982 года рождения.* Мать страдает РА. В мае 2010 года в возрасте 27 лет появились боли, припухание и утренняя скованность в суставах кистей и стоп, боли в грудино-реберных сочленениях, повышенные температуры тела до субфебрильных цифр. При обследовании выявлены анемия, тромбоцитоз, увеличение СОЭ до 55 мм/ч, СРБ до 52 мг/л, ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦПП). В течение 2 лет проводилось лечение метотрексатом в дозе 10-15 мг/нед. Базисная терапия была недостаточно эффективной, а при попытке увеличения дозы препарата до 20 мг/нед отмечались головная боль, рвота, нарастание анемии и снижение числа лейкоцитов в крови. Метотрексат был заменен на лефлуномид 20 мг/сут, который также оказался малоэффективным. У пациентки сохранялись боли и припухание в мелких суставах кистей и стоп и правом коленном суставе, анемия (гемоглобин 85-95 г/сут), субфебрилитет по вечерам. В крови определялись ревматоидный фактор и АЦПП в высоких титрах. В 2013 году лефлуномид был отменен. Возобновлено лечение метотрексатом в максимальной переносимой дозе 15 мг/нед. В октябре 2014 года DAS28 – 7,4, уровень СРБ – 50 мг/л, ревматоидный фактор – 219 ед/л.

Внутрисуставно вводили глюкокортикостероиды, к терапии добавлен сульфасалазин в дозе 2 г/сут. Несмотря на комбинированную терапию двумя базисными противовоспалительными препаратами с января 2015 года постепенное ухудшение состояния: интенсивные боли в суставах кистей и стоп, коленных суставах, рецидивирующий синовит, длительность утренней скованности достигала 4-5 ч. DAS28 увеличился до 8,4. Определялись лабораторные признаки выраженной активности РА: СОЭ – 65 мм/ч, СРБ – 146 мг/л, высокие титры ревматоидного фактора и АЦПП.

С мая 2015 года в рамках открытого клинического исследования в течение 6 месяцев проводилось лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки в сочетании с метотрексатом 15 мг/нед. Последний был отменен через 1 мес из-за тошноты. В результате монотерапии тофацитинибом боли в суставах значительно уменьшились. DAS28 снизился до 3,2, содержание АЦПП – с 250 до 17 ед/л, ревматоидного фактора – с 84 до 63 ед/мл, СРБ – со 146 до 3 мг/л, СОЭ – с 65 до 20 мм/ч, концентрация гемоглобина увеличилась до 122 г/л. После завершения клинического исследования и отмены тофацитиниба состояние оставалось удовлетворительным на фоне приема метотрексата 10 мг/нед. Однако в последующем отмечено нарастание болей в суставах, в связи с чем планируется возобновить лечение тофацитинибом.

Основанием для назначения тофацитиниба в представленном наблюдении послужили высокая активность РА и неэффективность двух БПВП – метотрексата и лефлуномида. Недостаточная эффективность метотрексата скорее всего отражала относительно невысокую дозу препарата, однако увеличить ее не удалось из-за побочных эффектов. Применение тофацитиниба привело к быстрому уменьшению суставного синдрома, нормализации острофазовых показателей воспаления и концентрации гемоглобина и снижению титров ревматоидного фактора и АЦПП. Следует подчеркнуть, что пациентка не принимала метотрексат в комбинации с тофацитинибом, поэтому данное наблюдение демонстрирует возможность монотерапии последним.

Эффективность монотерапии тофацитинибом в дозах 5 и 10 мг два раза в день у пациентов с РА, прекративших лечение метотрексатом или другим БПВП из-за недостаточной эффективности или плохой переносимости, была установлена в исследовании ORAL Solo [8]. Протокол этого исследования допускал участие пациентов, не ответивших на ГИБП, однако опыт их применения имелся только у одной пятой больных. Соответственно, большинство пациентов до назначения тофацитиниба получали только метотрексат (>80%) или другие БПВП. В двойное слепое, плацебо-контролируемое, 6-месячное исследование были включены 611 пациентов с активным РА, которым назначали тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в день или плацебо. Первичные показатели эффективности (частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов

[АКР] и ремиссии РА, изменения индекса нетрудоспособности (HAQ) оценивали через 3 месяца после начала лечения, после чего пациентов группы плацебо переводили на тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в день и продолжали терапию еще в течение 3 мес. Через 3 мес частота ответа по АКР20 в группах тофацитиниба 5 и 10 мг два раза в день была сопоставимой (59,8% и 65,7%, соответственно) и достоверно превышала таковую в группе плацебо (26,7%;  $p < 0,001$ ). После перевода больных групп плацебо на тофацитиниб средняя частота ответа быстро увеличилась и через 6 месяцев существенно не отличалась от таковой в основных группах. Сходные результаты были получены при анализе частоты ответа по АКР50 и АКР70. Средний счет DAS28 при лечении тофацитинибом снизился в большей степени ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо), а частота достижения низкой активности РА ( $\text{DAS28} < 3,2$ ) через 3 месяца в обеих группах тофацитиниба была в 2-3 раза выше, чем в группах плацебо ( $p = 0,02$ ). Счет HAQ, отражающий выраженность изменения физической функции, через 3 месяца снизился на 0,50 и 0,57 в двух группах тофацитиниба и только на 0,19 в группе плацебо ( $p < 0,001$ ).

Еще одним примером успешного применения тофацитиниба у пациентки, не ответившей на комбинированную терапию БПВП, может служить следующее наблюдение.

*Пациентка Д., 1958 года рождения.* В 2010 году в возрасте 53 лет появились боли в тазобедренных, коленных суставах, отмечалась непостоянная припухлость коленных суставов. Самостоятельно принимала НПВП и хондропротекторы. С июня 2012 года отмечает усиление болевого синдрома, появились боли и припухлость в лучезапястных, голеностопных суставах, мелких суставах кистей, утренняя скованность в течение 5-6 часов, повышение температуры тела в вечерние часы до 37,5°C. При обследовании выявлены увеличение СОЭ до 45 мм/ч, ревматоидный фактор (200 МЕ/мл) и АЦЦП (100 Ед/мл), эрозии поверхностей суставов кистей. Диагностирован серопозитивный РФ. С ноября 2012 года в течение года получала парентерально метотрексат в дозе 10 мг/нед, а затем 15 мг/нед в сочетании с НПВП без существенного эффекта (сохранялись артриты, выраженная утренняя скованность, СОЭ 55 мм/ч). В декабре 2013 года метотрексат был заменен на лефлуномид в дозе 20 мг/сут, а с июня 2014 года была начата комбинированная терапия лефлуномидом и метотрексатом 15 мг/нед подкожно в сочетании с постоянным приемом нимесулида 200 мг/сут. В декабре 2014 года лефлуномид был отменен, доза метотрексата увеличена до 20 мг/нед, к терапии добавлен метилпреднизолон 8 мг/сут. Проводимая терапия была мало эффективной: у пациентки сохранялись боли в суставах, выраженное нарушение функции правого коленного сустава, СОЭ 60 мм/ч, ревматоидный фактор 112 МЕ/мл. Консультирована ортопедом, который рекомендовал протезирование коленного сустава.

С июня 2015 года получает тофацитиниб в дозе 5 мг

два раза в день в сочетании с метотрексатом 20 мг/нед подкожно и ацеклофенаком 200 мг/сут. Уже через 3 месяца после присоединения тофацитиниба число припухших суставов (из 28) снизилось с 17 до 1, а число болезненных суставов — с 17 до 2. При обследовании в сентябре 2015 года СОЭ 7 мм/ч, ревматоидный фактор и АЦЦП не определялись. Счет DAS28 снизился с 7,26 до 2,98, т.е. была достигнута ремиссия заболевания. В последующем состоянии пациентки оставалось удовлетворительным. С марта 2016 года доза метотрексата была уменьшена до 15 мг/нед. НПВП принимала непостоянно. В марте 2016 года (после отмены тофацитиниба на 3 недели) была выполнено протезирование правого тазобедренного сустава. В ноябре 2016 года сохраняется ремиссия РА: число болезненных суставов — 1, число припухших суставов — 0, СОЭ — 10 мм/ч, ревматоидный фактор и АЦЦП не определяются, DAS28 — 2,8. Планируется протезирование правого коленного сустава.

Пациентам с РА нередко требуются хирургические вмешательства на суставах, причем к моменту операции подавляющее большинство из них получают БПВП или ГИБП, а также глюкокортикостероиды. Применение этих препаратов перед операцией способствует увеличению риска развития инфекционных осложнений, в то время как их отмена может привести к обострению РА. Метотрексат считается безопасным препаратом в периоперационном периоде. В крупном рандомизированном исследовании продолжение терапии метотрексатом у пациентов, которым проводились ортопедические операции, сопровождалось снижением риска осложнений по сравнению с таковым у пациентов, которые делали перерыв в лечении [9]. Лечение глюкокортикостероидами в периоперационном периоде также может быть продолжено, причем необходимости в увеличении их дозы, по-видимому, нет [10]. В то же время введение ингибиторов ФНО- $\alpha$  целесообразно приостановить на короткий срок перед операцией. Опубликованных данных о влиянии тофацитиниба на риск инфекционных осложнений после ортопедических операций нет. Мы не наблюдали каких-либо проблем после протезирования тазобедренного сустава у пациентки, в течение 9 месяцев получавшей тофацитиниб в сочетании с метотрексатом и метилпреднизолоном в низкой дозе. Более того, оперативное вмешательство стало возможным именно благодаря назначению тофацитиниба, применение которого впервые за долгое время позволило достичь ремиссии РА. Следует отметить, что в нашем наблюдении лечение тофацитинибом было приостановлено за 3 недели до операции, хотя по мнению некоторых авторов перерыв в лечении можно сделать за 2 дня до вмешательства, учитывая короткий период полувыведения препарата [10].

В соответствии с инструкцией по применению тофацитиниб можно назначать взрослым пациентам с активным среднетяжелым и тяжелым РА при наличии неадекватного ответа на один или несколько БПВП, однако в клинической практике его применению неред-

ко предшествует лечение не только БПВП, но и ГИБП, в частности ингибиторами ФНО.

*Пациентка Л., 1968 года рождения.* В 1998 году в возрасте 30 лет после острой респираторной вирусной инфекции появились боли и незначительная утренняя скованность в мелких суставах кистей, однако лабораторные маркеры РА отсутствовали. В 2000 году самочувствие пациентки значительно ухудшилось. Беспокоили боли и опухание в суставах кистей и стоп, лучезапястных, локтевых, голеностопных суставах. Длительность утренней скованности достигала 6-7 ч. При обследовании выявлены ревматоидный фактор, увеличение СОЭ до 60 мм/ч и содержания СРБ до 96 мг/л, эрозивные изменения суставных поверхностей кистей. Начата терапия метотрексатом 15 мг/нед в сочетании с метилпреднизолоном 6 мг и ацеклофенаком 200 мг/сут, которая привела к уменьшению болей в суставах и утренней скованности. Однако через 8-10 мес эффективность метотрексата уменьшилась, а увеличить дозу препарата не удалось из-за побочных эффектов. В течение последующих 3 лет предпринимались попытки комбинированной терапии метотрексатом с сульфасалазином 2 г/сут и лефлуномидом 20 мг/сут, однако они не увенчались успехом. В 2004 году в связи с полной рефрактерностью к терапии БПВП больной был назначен инфликсимаб в дозе 200 мг, а затем – 300 мг каждые 8 недель. Через 2 года лечение ингибитором ФНО пришлось прекратить, так как после инфузий препарата у пациентки развивалась лихорадка до 40°C, появилась длительная утренняя скованность (более 4 ч), признаки высокой лабораторной активности РА (СОЭ – 55 мм/ч, СРБ – 48 мг/л). В 2007 году вводили ритуксимаб, однако продолжить лечение этим препаратом не представлялось возможным, так как после первого его введения во время второго курса вновь появилась лихорадка, полисерозит, кожные высыпания. В течение следующих нескольких лет больная получала комбинированную терапию метотрексатом и лефлуномидом, которая была малоэффективной. В 2011 году был назначен адалимумаб в дозе 40 мг каждые 2 недели. Продолжено также лечение метотрексатом в максимальной переносимой дозе 15 мг/нед. Первоначально наблюдалось уменьшение активности воспалительного процесса, однако через 1,5 года достигнутый эффект был полностью утрачен.

В сентябре 2015 года было начато лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки. В течение 6 недель состояние пациентки значительно улучшилось: уменьшились утренняя скованность, боли и припухлость в суставах, повысилась физическая активность. Счет DAS28 снизился с 4,96 до 3,12, а счет HAQ – с 1,12 до 0,42. Нормализовались СОЭ и уровень СРБ. Продолжает терапию тофацитинибом в комбинации с метотрексатом более 1 года. Состояние остается стабильным. Воспалительная активность низкая. Больная может выполнять большие физические нагрузки (катание на горных лыжах), хотя ей выполнены реконструктивная операция на стопах и протезирование двух межфаланговых

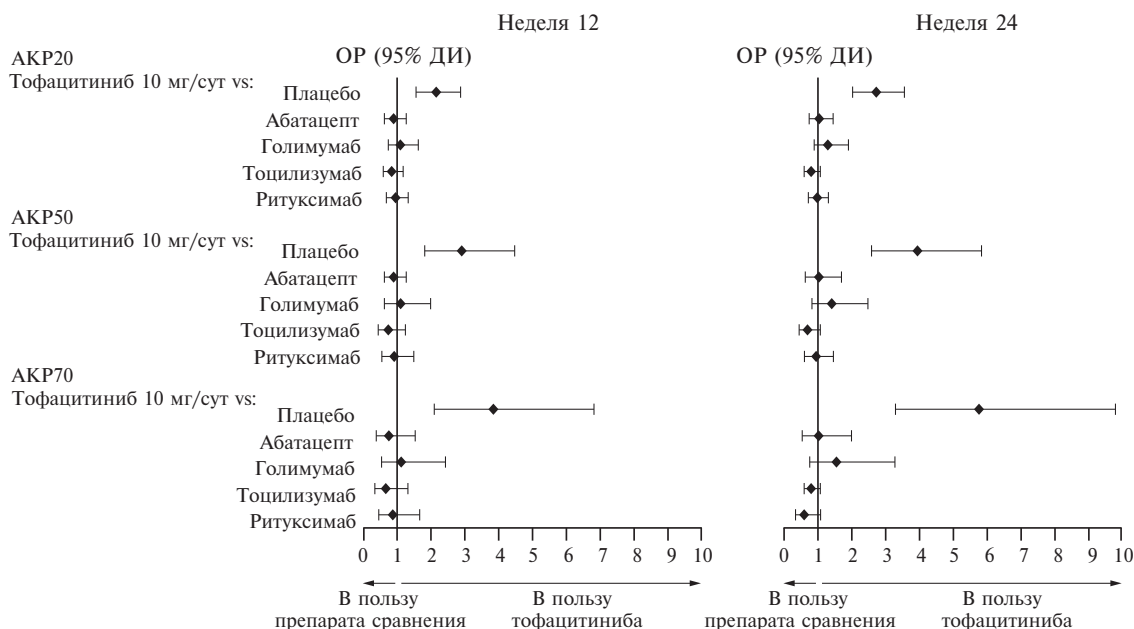
суставов правой кисти.

В представленном клиническом случае показаниями к назначению тофацитиниба были неэффективность комбинированной терапии различными БПВП и утрата ответа на два ингибитора ФНО (инфликсимаб, а затем адалимумаб). Хотя титры нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО не определяли, нельзя исключить, что причиной “ускользания” эффекта была иммуногенность этих препаратов, учитывая развитие лихорадки после инфузий инфликсимаба и признаков волчаночно-подобного синдрома. Следует отметить, что введение ритуксимаба также осложнилось развитием волчаночноподобного синдрома. Как и в предыдущем наблюдении, назначение тофацитиниба привело к быстрому уменьшению суставного синдрома и фактически полному восстановлению физической активности пациентки. Переносимость препарата в течение более 1 года остается хорошей. Каких-либо нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Эффективность тофацитиниба у пациентов с активным РА, не ответивших на лечение ингибиторами ФНО, специально изучалась в двойном слепом, рандомизированном исследовании ORAL Step [11]. В исследовании были включены 399 больных, которые в течение первых 3 месяцев применяли тофацитиниб в дозах 5 и 10 мг два раза в день или плацебо. На втором этапе исследования больных групп плацебо переводили на тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в день. В отличие от исследования ORAL Solo, в этом исследовании изучалась эффективность не монотерапии, а комбинированной терапии тофацитинибом с метотрексатом. Через 3 месяца частота ответа по АКР20 в группах тофацитиниба 5 и 10 мг два раза в день (41,7% и 48,1%, соответственно) была примерно в два раза выше, чем в группе плацебо (24,4%). Лечение тофацитинибом в обеих дозах достоверно превосходило плацебо по частоте ответа АКР50 и АКР70, степени улучшения физической функции (счет HAQ), а также по третьему первичному показателю эффективности – частоте достижения ремиссии РА (DAS28<2,6). После замены плацебо на тофацитиниб в обеих группах сравнения было отмечено быстрое уменьшение активности РА. Переносимость тофацитиниба была хорошей. Основные нежелательные явления в течение первых 3 месяцев включали в себя диарею (4,9%), назофарингит (4,1%) и инфекции мочевых путей (3,0%).

M. Vieira и соавт. провели сетевой мета-анализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (ORAL Step, ATTAIn, GO-AFTER, RADIATE, REFLEX) для сравнения эффективности тофацитиниба и различных ГИБП у 2136 пациентов с РА и неадекватным ответом на ингибиторы ФНО [12]. По эффективности, которую оценивали на основании критериев АКР20/50/70 тофацитиниб по крайней мере не уступал абатацепту, голимумабу, ритуксимабу и тоцилизумабу (рис. 1). Частота прекращения лечения по любым причинам и из-за нежелательных явлений была сходной при применении различных препаратов, однако тофа-





**Рис. 1. Вероятность ответа на лечение тофацитинибом по сравнению с плацебо и ГИБП.** ОР - отношение рисков, ДИ - доверительный интервал

цитиниб приходилось реже отменять из-за недостаточной эффективности (рис. 2).

Возможность применения тофацитиниба при неэффективности не только БПВП, но и ГИБП с различным механизмом действия демонстрирует следующее наблюдение.

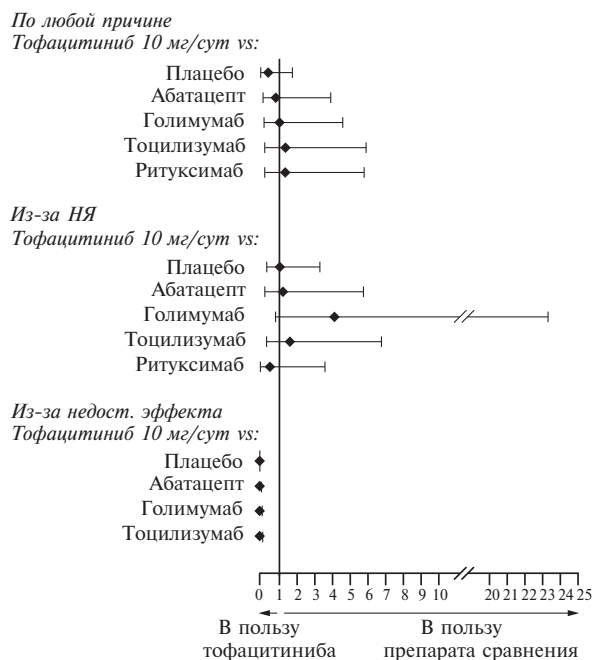
*Пациентка Б., 1951 года рождения.* В 2004 году в возрасте 53 лет появились боли, припухлость и утренняя скованность в мелких суставах кистей рук и правом коленном суставе, повышение СОЭ до 72 мм/ч и содержания СРБ до 53 мг/л. Выявлен ревматоидный фактор. АЦПП не определялись. Диагностирован РА. Начато лечение метотрексатом 10 мг/нед (препарат вскоре отменен в связи с плохой переносимостью и заменен на лефлуномид 20 мг/сут) в сочетании с метилпреднизолоном 8 мг/сут и диклофенаком 50 мг/сут. Учитывая недостаточную эффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами, в 2006 году назначен инфликсимаб в дозе 3 мг/кг, однако через год ингибитор ФНО пришлось отменить из-за анемии. С декабря 2007 года проводилась терапия ритуксимабом (две внутривенных инфузии по 1000 мг с интервалом в 2 недели), однако вводить препарат в соответствии с рекомендуемой схемой не удавалось в связи с его отсутствием. У пациентки сохранялись боли и скованность в суставах и лабораторные признаки активности РА. В августе 2012 года назначено лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг внутривенно, которое привело к значительному уменьшению болей в суставах. СОЭ снизилась до 43 мм/ч, а содержание СРБ — до 14 мг/л. Однако в декабре в 2013 года отмечено уменьшение эффективности тоцилизумаба. Через 3 недели после очередной инъекции ГИБП наблюдалось значительное нарастание

скованности и припухания суставов, в связи с чем больную приходилось доставлять в поликлинику в инвалидной коляске. При рентгенографии выявлены новые костные эрозии и прогрессирование околоуставного остеопороза.

В феврале 2014 г. начато лечение тофацитинибом в дозе 10 мг/сут в сочетании с метилпреднизолоном 4 мг/сут. Уже через 3 недели уменьшились утренняя скованность, боли и припухлость в суставах, повысилась физическая активность. К июлю 2014 года число болезненных суставов (из 68 суставов) снизилось с 24 до 16, а число припухших суставов — с 12 до 0. Значительно уменьшились лабораторные признаки активности РА: СОЭ — 26 мм/ч, СРБ — 5 мг/л, ревматоидный фактор — 68 ед/мл. В октябре 2015 года выполнено эндопротезирование правого коленного сустава. В настоящее время продолжает прием тофацитиниба в дозе 10 мг/сут. Состояние остается удовлетворительным. Число болезненных суставов — 8, число припухших суставов — 0. Лабораторных признаков активности РА нет, ревматоидный фактор не определяется.

В представленном случае назначению тофацитиниба предшествовало безуспешное применение двух БПВП, а также ингибитора ФНО (инфликсимаба), моноклональных антител к CD20 (ритуксимаба) и рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаба), которые пришлось отменить из-за плохой переносимости или “ускользания” эффекта. В то же время 2-летняя терапия тофацитинибом не только позволила достичь стойкой ремиссии, но и характеризовалась хорошей переносимостью.

Длительное лечение тофацитинибом предотвращает прогрессирование структурных изменений суставов, что было установлено в 24-месячном исследовании ORAL-



**Рис. 2. Вероятность отмены тофацитиниба по различным причинам по сравнению с плацебо и различными ГИБП.** Приведены ОР и 95% ДИ.

Scan [13]. В этом исследовании больных активным РА, получавших метотрексат в стабильной дозе, рандомизировали на четыре группы и назначали тофацитиниб 5 или 10 мг два раза в день или плацебо, которое через 3-6 месяцев заменяли на тофацитиниб в тех же дозах. Через 6 месяцев модифицированный счет Шарпа в группах тофацитиниба 5 и 10 мг два раза в день увеличился в среднем на 0,12 и 0,06 балла, в группе плацебо – на 0,47 балла ( $p=0,0792$  и  $p\leq 0,05$ ), а через 12 месяцев – на 0,92, 0,05 и 0,92 балла соответственно ( $p<0,01$  при сравнении плацебо и тофацитиниба в дозе 10 мг два раза в день). Таким образом, было доказано торможение рентгенологического прогрессирования при применении тофацитиниба, по крайней мере, в дозе 10 мг два раза в день. Следует отметить, что изменения счета Шарпа указывали на отсутствие прогрессирования структурных изменений суставов в обеих группах тофацитиниба.

Интересные результаты были получены при ретроспективном анализе плацебо-контролируемого исследования ORAL Scan, в котором в течение 2 лет изучали эффективность тофацитиниба у пациентов с РА и неадекватным ответом на метотрексат [14]. Авторы оценивали влияние дозы метотрексата на эффективность тофацитиниба. В низкой ( $\leq 12,5$  мг/нед), средней ( $>12,5$  и  $<17,5$  мг/нед) или высокой ( $\geq 17,5$  мг/нед) дозах метотрексат получали 242, 333 и 222 пациента, соответственно. По частоте ответа по критериям АКР 20/50/70 тофацитиниб превосходил плацебо во всех трех группах пациентов, выделенных в зависимости от дозы метотрексата. Улучшение счета CDAI и HAQ-DI при лечении

тофацитинибом также не зависело от дозы метотрексата.

Эффективность длительной терапии тофацитинибом подтверждается результатами двух открытых исследований, в которые включали пациентов, принимавших участие в контролируемых исследованиях ( $n=4102$ ) [15]. Средняя длительность терапии составила 531 день. Через 1 месяц частота ответа по АКР20, АКР50 и АКР70 на терапию тофацитинибом составила 72,5, 48,0 и 27,4%, соответственно, а через 48 месяцев – 74,4, 49,6 и 34,1%. Средний счет DAS через 48 месяцев снизился с 6,3 до 3,6, а средний счет HAQ – с 1,4 до 0,8. Средняя частота ремиссии РА у пациентов, продолжавших терапию, также оставалась стабильной. Полученные данные свидетельствуют о том, что при лечении тофацитинибом можно рассчитывать на сохранение достигнутого клинического эффекта в отдаленном периоде.

В описанных выше случаях переносимость тофацитиниба была хорошей, а каких-либо нежелательных явлений, в том числе при длительном лечении, зарегистрировано не было. В двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях частота отмены тофацитиниба из-за нежелательных явлений в течение первых 3 месяцев была сопоставимой с таковой плацебо (4% и 3%, соответственно) [16]. Основными нежелательными явлениями, частота которых превышала таковую в контрольной группе, были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, диарея, назофарингит. В клинических исследованиях лечение тофацитинибом ассоциировалось с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, особенно у пациентов пожилого возраста [17]. В целом частота его составила 4,4 на 100 пациенто-лет. В клинической практике риск развития опоясывающего герпеса при лечении тофацитинибом был выше, чем при применении абатацепта и других ГИБП [18]. Тем не менее, у большинства пациентов герпес характеризовался неосложненным течением и не потребовал прекращения терапии тофацитинибом.

Тофацитиниб может вызывать обратимое увеличение сывороточной концентрации креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации [19]. В клинических исследованиях частота повышения сывороточного уровня креатинина по крайней мере на 33% при применении тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки составила 1,4% и 1,9%, соответственно [20]. В большинстве случаев концентрация креатинина оставалась в пределах нормальных значений, а изменения лабораторного показателя не ассоциировались с развитием острого повреждения почек или прогрессирующим ухудшением почечной функции. В то же время тофацитиниб не оказывал существенного влияния на функцию печени. В длительных исследованиях увеличение активности АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы отмечалось всего у 1,2% больных.

В клинических исследованиях лечение тофацитинибом сопровождалось небольшим увеличением концент-

рации холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности [21]. Изменения концентраций липидов обычно отмечались в течение первых 1-3 мес после начала лечения, после чего они стабилизировались. По данным мета-анализа клинических исследований, терапия тофацитинибом не сопровождалась увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [22]. Тем не менее, при применении препарата следует контролировать показатели липидного обмена. При увеличении концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности, особенно при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо рекомендовать соблюдение более строгой гиполипидемической диеты и обсудить целесообразность назначения статинов.

### Заключение

Тофацитиниб (Яквинус) – это новый синтетический БПВП, который модулирует эффекты провоспалительных цитокинов и по механизму действия сходен с ГИБП, но, в отличие от последних, предназначен для приема внутрь и не обладает иммуногенностью. Тофацитиниб в дозе 5 или 10 мг два раза в день применяются у больных среднетяжелым и тяжелым активным РА в качестве препарата второй или третьей линии, т.е. при отсутствии ответа на лечение как метотрексатом и другими БПВП, так и ГИБП различных классов. Тофацитиниб может использоваться в виде монотерапии и в комбинации с метотрексатом или другими БПВП (но не ГИБП).

1. Карагеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология 2014;1:39-44.
2. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21
3. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2016;34(2):318-28.
4. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). J Immunol 2011;186(7):4234-43.
5. Новиков П.И., Моисеев С.В. Тофацитиниб – первый пероральный ингибитор янус-киназы в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2015;24(5):29-37.
6. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. BioDrugs 2015;29(4):241-58.
7. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013;72:1947-55.
8. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):495-507.
9. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. Ann Rheum Dis 2001;60(3):214-7.

10. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. Semin Arthritis Rheum 2015;44(6):627-32.
11. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al; ORAL Step investigators. 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):451-60.
12. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from a network meta-analysis. Clin Ther 2016;38(12):2628-41
13. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al; ORAL Scan Investigators. 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):559-70.
14. Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. Clin Rheumatol 2016 Oct 12. [Epub ahead of print].
15. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee ED, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. J Rheumatol 2014;41:837–52.
16. Pfizer Inc. XELJANZ (tofacitinib) tablets for oral administration: US prescribing information. 2012. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>. Accessed 11 Mar 2013.
17. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014;66(10):2675-84.
18. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75(10):1843-7.
19. Kremer JM, Kivitz AJ, Simon-Campos JA, et al. Evaluation of the effect of tofacitinib on measured glomerular filtration rate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised controlled trial. Arthritis Res Ther 2015 Apr 6;17:95.
20. Isaacs JD, Zuckerman A, Krishnaswami S, et al. Changes in serum creatinine in patients with active rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: results from clinical trials. Arthritis Res Ther 2014;16(4):R158.
21. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. 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):117-27.
22. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. Semin Arthritis Rheum 2016;46(3):261-71.

### Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment for rheumatoid arthritis

P.I. Novikov, O.N. Ivanova, K.A. Khatchkinaev, A.F. Davydova, T.S. Salnikova, S.V. Moiseev

Tofacitinib is an oral Janus kinase inhibitor that blocks effects of proinflammatory cytokines. Tofacitinib is approved for treatment of patients with moderately severe or severe active rheumatoid arthritis in patients who did not respond to treatment with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and/or biologic agents. Tofacitinib can be used for monotherapy or in combination with methotrexate or other DMARDs. An article discusses the clinical cases showing efficacy and safety of tofacitinib in different clinical situations.

**Key words.** *Rheumatoid arthritis, treatment, tofacitinib, Janus kinase inhibitor.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 59-65.**