

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового?

Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой”, Москва, Россия; ²Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

Для корреспонденции:
Е.Л. Насонов. НИИР им. В.А. Насоновой. 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А.
nasonov@irramn.ru.

Для цитирования:
Насонов Е.Л. Тофацитиниб при ревматоидном артрите: что нового? *Клин фармакол тер* 2020;29(1):5-12 [Nasonov EL. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(1):5-12 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-5-12.

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении ревматоидного артрита (РА), которые привели к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские проблемы этой патологии — восстановление качества жизни и снижение смертности до популяционного уровня — далеки от разрешения. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, один из которых связан с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов, ингибирующих внутриклеточные “сигнальные” молекулы — янус-киназы. В статье рассматриваются современные достижения и тенденции, касающиеся применения ингибиторов янус-киназы в лечении РА.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, цитокины, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб.*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, а нередко и с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) [1]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [2-4]. В течение последнего десятилетия, благодаря расшифровке ведущих звеньев иммунопатогенеза РА, для лечения этого заболевания разработан (и продолжает разрабатываться)

широкий спектр инновационных лекарственных препаратов. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе моноклональные антитела и рекомбинантные белки, блокирующие активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, и новые синтетические препараты (так называемые “малые молекулы”), интерферирующие с внутриклеточными сигнальными белками, которые регулируют синтез медиаторов воспаления [5,6]. Однако, несмотря на большие успехи в ранней диагностике и лечении РА, которые привели к кардинальному улучшению прогноза у многих пациентов, проблема фармакотерапии РА далека от разрешения.

Новое направление фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний связано с разработкой низкомолекулярных химически синтезированных лекарственных препаратов, ингибирующих янус-киназы (*Janus kinase* — JAK) — внутриклеточные нерецепторные тирозинкиназы, участвующие в передаче цитокин-опосредованного сигнала и являющиеся интегральным компонентом внутриклеточного сигнального пути JAK–STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), который регулирует конечные клеточные эффекты более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста [7-9]. Важнейшей фармакологической характеристикой ингибиторов JAK, является обратимость подавления JAK функции, что определяет быстрое развитие и прекращение противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов после назначения и отмены препаратов в процессе лечения пациентов [10]. В зависимости от селективности к различным изоформам JAK, ингибиторы JAK подразделяют на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (фаза III) тофацитиниба при РА

Параметры	ORAL Scan [24]	ORAL Sync [25]	ORAL Standard [26]	ORAL Step [27]	ORAL Solo [28]	ORAL Start [29]	ORAL Strategy [30]
Длит. (мес)	24	12	12	6	6	24	12
Число пациентов	797	795	717	399	611	958	1146
Критерии включения	Стабильная доза МТ, ГК и НПВП, эрозии в кистях и стопах	Неадекватный эффект (или токсичность) МТ, ЭТЦ, ИНФ или АДА	Недостаточный эффект МТ (7,5-25 мг/нед)	Неадекватный эффект ингибиторов ФНО α , прием МТ	Неадекватный эффект ≥ 1 БПВП или ГИБП	≥ 3 эрозий в кистях или стопах или IgM РФ или АЦЦП	Неадекватный эффект (или токсичность) МТ
Фон. терапия	МТ, ГК, НПВП	БПВП, ГК	МТ, ГК	МТ, ГК, ГХ	ГК, ГХ	Нет	МТ, НПВП, ГК
Группы пациентов	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг) (4) АДА	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 10 мг (3) ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг)	(1) ТОФА 5 мг (2) ТОФА 5 мг + МТ (3) АДА + МТ
Первичные конечные точки	ACR20 Индекс Шарпа HAQ DAS28 (COЭ) <2,6	ACR20 HAQ DAS28 (COЭ) <2,6	ACR20 HAQ DAS28 (COЭ) <2,6	ACR20 HAQ DAS28 (COЭ)	ACR20 HAQ DAS28 (COЭ) <2,6	ACR70 Индекс Шарпа	ACR20 ACR50 SDAI

Примечание: ГК – глюкокортикоиды, ГХ – гидроксихлорохин; МТ – метотрексат; ЭТЦ – этанерцепт; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалимумаб; ПЛ – плацебо; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированной пептиду

ингибиторы JAK. Следует однако подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелирует с предполагаемой клинической эффективностью и развитием НЛР [11].

Первым представителем класса ингибиторов JAK является тофацитиниб (ТОФА), который широко применяется в клинической практике для лечения РА [12,13]. Углубление знаний об иммунопатогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний, роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления, а также материалы, накопленные в процессе клинического применения ТОФА при РА, стимулировали разработку новых ингибиторов JAK и расширение показаний для их применения при других иммуновоспалительных ревматических и “неревматических” заболеваниях [8,14-16].

В настоящее время ТОФА, который блокирует преимущественно JAK1 и JAK3 и в меньшей степени JAK2, классифицируется как “таргетный” синтетический базисный противовоспалительный препарат (тсБПВП) [17] и включен в Европейские (EULAR) [18], Американские (ACR) [19] и российские [20] клинические рекомендации по лечению РА и рекомендации Американской коллегии ревматологов по лечению ПсА [21]. Общим официально зарегистрированным показанием для назначения ТОФА является недостаточная эффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ).

Эффективность

Рандомизированные контролируемые исследования. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях фазы III (более 6 тыс. пациентов) (табл.

1 и 2), было показано, что ТОФА, эффективный препарат при раннем и развернутом РА (в комбинации с МТ), в виде монотерапии не уступает по эффективности ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНО) α (адалимумаб – АДА), в некоторых случаях позволяет преодолеть резистентность к одному или нескольким ГИБП, включая ингибиторы ФНО α , моноклональные антитела к рецепторам ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ) и блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт – АБЦ) [22], замедляет прогрессирование деструкции суставов. По данным мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, ТОФА по крайней мере не уступает ГИБП в отношении влияния на боль и недомогание при РА [23]. Эффективность и приемлемая безопасность ТОФА, сравнимые с таковыми ГИБП, подтверждены в серии мета-анализов Cochrane [31-34]. При сравнении ТОФА и других ингибиторов JAK существенных различий по эффективности и безопасности терапии не выявлено [35].

Данные долгосрочных расширенных исследований (*long-term extension study – LTE*), являющихся продолжением рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, и материалы *post hoc* анализа результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований фазы III у пациентов с РА подтверждают эффективность и безопасность длительной терапии ТОФА как в комбинации с МТ (и другими БПВП), так и в виде монотерапии, которые сравнимы с таковыми терапии ГИБП [36-43]. При анализе 4967 пациентов, наблюдавшихся в рамках LTE исследований, средняя продолжительность лечения составила $3,5 \pm 9,4$ года, а средняя “выживаемость” (*survival*) терапии – 4,9 года. За этот период лечение ТОФА было прекращено у 50,7% пациентов, в том числе из-за НЛР – у 42,7% и недостаточ-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 2. Эффективность тофацитиниба при РА в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III

Исследование	Длит. (мес)	Терапия	Эффект по ACR (%)			DAS28- CPB<2,6 (%)	DAS28- CPB<3,2 (%)
			ACR20	ACR50	ACR70		
Пациенты, резистентные к МТ или другим БПВП							
ORAL Scan [24]	6	ТОФА 5 мг + МТ (n=321)	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***
		ТОФА 10 мг + МТ (n=316)	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***
		ПЛ + МТ (n=160)	25,3	8,4	1,3	1,6	3,1
ORAL Sync [25]	6	ТОФА 5 + БПВП (n=315)	52,1***	34,0***	13,0***	8,5***	-
		ТОФА 10 + БПВП (n=318)	56,6***	36,0***	16,0***	12,5***	-
		ПЛ + МТ (n=159)	30,8	12,5	3,1	2,6	-
Пациенты, резистентные к ингибиторам ФНО α							
ORAL Step [27]	3	ТОФА 5 мг + МТ (n=133)	41,7***	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*
		ТОФА 10 мг + МТ (n=136)	48,1***	27,8***	10,5***	8,8*	20,8***
		ПЛ + МТ (n=122)	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0
Сравнение с АДА							
ORAL Standard [26]	6	ТОФА 5 мг + МТ (n=204)	51,5***	37,0*	20,0*	6,2*	-
		ТОФА 10 мг + МТ (n=201)	56,6***	36,0*	22,0*	12,5***	-
		АДА + МТ (n=204)	47,2***	29,0*	10,0*	6,7*	-
		ПЛ + МТ (n=108)	28,3	12,0	2,5	1,1	-
ORAL Strategy [30]	6	ТОФА 5 (n=384)	65	38	18	10	21
		ТОФА 5 + МТ (n=376)	73	46	25	12	27
		АДА + МТ (n=386)	71	44	21	12	27
	12	ТОФА 5 (n=384)	62	39	21	11	23
		ТОФА 5 + МТ (n=376)	70	48	29	15	27
		АДА + МТ (n=386)	68	46	16	17	33

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с плацебо

ной эффективности (или потери эффекта) – у 7,1% [40]. Риск прерывания лечения ассоциировался с коморбидными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия), отрицательными результатами определения ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и предшествующей резистентностью к ингибиторам ФНО α . Пациенты, достигшие ремиссии (или низкой активности) по индексу CDAI, смогли отменить МТ (11,6%) и глюкокортикостероиды (22,2%) без обострения заболевания. Примечательно, что развитие обострения контролировалось при повторном назначении МТ и в меньшей степени глюкокортикостероидов. Не выявлено влияния сопутствующей терапии глюкокортикостероидами на эффективность терапии ТОФА и прогрессирование деструкции суставов и зависимости эффекта ТОФА от дозы МТ (<12,5, 12,5-17,5 или >17,5 мг/нед). Эти данные имеют особое значение для клинической практики, поскольку около трети пациентов не могут принимать МТ из-за развития НЛР или плохой переносимости [44], а длительный прием глюкокортикостероидов, ассоциируется с развитием тяжелых НЛР и увеличением смертности [45].

В этой связи представляют интерес результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ORAL Shift (фаза IIIb/IV) [46-48], в которое были включены 694 пациента со средне-тяжелым/тяжелым РА и неадекватной эффективностью монотерапии МТ. Продолжительность исследования, которое было разделено на две фазы, составила 48 недель. В течение пер-

вых 24 недель (фаза I) все пациенты получали ТОФА XR в дозе 11 мг/сут (новая форма препарата с замедленным высвобождением) в комбинации с МТ. Ранее было показано, что ТОФА XR не уступает по эффективности и безопасности стандартному ТОФА в дозе 5 мг два раза в сутки [49]. В последующие 24 недели пациенты, достигшие низкой активности (n=530), были включены в рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором 264 пациентов получали монотерапию ТОФА XR, а 266 пациентов продолжили комбинированную терапию ТОФА и МТ. Установлено, что монотерапия ТОФА XR 11 мг в день не уступала по эффективности комбинированной терапии ТОФА и МТ.

Важные результаты получены R. van Vollenhoven и соавт. [50], которые при ретроспективном анализе исследований ORAL Start и ORAL Standard показали, что при отсутствии значимой динамики индекса CDAI (≥ 6) или DAS28-COЭ (≥ 0) в течение первых трех месяцев терапии ТОФА у пациентов имелся низкий шанс на достижение низкой активности заболевания через 6 месяцев. Сходные данные получены в отношении прогнозирования эффективности терапии МТ и ГИБП [51].

К “предикторам” эффективности ТОФА относят серопозитивность по РФ/АЦЦП (или только АЦЦП) [52] и высокий исходный уровень СРБ, особенно у пациентов, резистентных к ГИБП [53]. Монотерапия ТОФА превосходит по эффективности монотерапию МТ как у пациентов с ранним РА (длительность <1

года), так и с более развернутой стадией заболевания (длительность более двух лет) [54] и не отличается по эффективности от комбинированной терапии ТОФА и МТ у больных с ранним РА, в то время как при развернутом РА комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия ТОФА. Примечательно, что при раннем РА комбинированная терапия ТОФА и МТ в целом не уступала по эффективности комбинированной терапии АДА и МТ [55]. Эти данные позволяют оптимизировать применение ТОФА в рамках стратегии “Лечение до достижения цели” (Treat To Target) [56].

Данные регистров и наблюдательных исследований. Хотя рандомизированные плацебо-контролируемые исследования занимают центральное место в медицине, основанной на доказательствах, использование “жестких” критериев включения и исключения затрудняет генерализацию полученных данных на всю популяцию пациентов, наблюдаемых в клинической практике [57]. Эта проблема получил название “бреши эффективности-результативности” (*efficacy-effectiveness gap*) [58] и в определенной степени может быть преодолена материалами регистров пациентов, позволяющими составить более полное представление об истинном месте лекарственных препаратов [59-61], включая ТОФА [62], в реальной клинической практике. Рассмотрим некоторые из них.

Материалы Американской административной базы данных свидетельствуют о сходной приверженности к лечению и “выживаемости” терапии ТОФА и ГИБП, включая АДА, этанерцепт (ЭТЦ) и АБЦ [63,64]. Опыт применения ТОФА в Японии [65,66] показал, что на фоне лечения этим препаратом в комбинации с МТ клинический эффект был отмечен у 58% пациентов и не зависел от сопутствующей терапии МТ. Отсутствие эффекта чаще имело место у пациентов с развернутой стадией болезни и резистентностью к предшествующему применению ГИБП. По данным Швейцарского регистра (Swiss Clinical Quality Management registry) [67], в который были включены более 2000 пациентов, получавших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения на фоне приема ингибиторов ФНО α был выше, чем ТОФА ($p=0,03$). Неэффективность терапии ТОФА ассоциировалась с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО α в анамнезе и увеличением индекса массы тела. По данным немецкого регистра RABBIT (Rheumatoid Arthritis: Observation of Biologic Therapy), только ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²), но не увеличение массы тела (25-30 кг/м²) ассоциировалось со снижением эффективности ТОФА [68]. Результаты применения ТОФА в Канаде [69] (программа поддержки пациентов – eXel support program) ($n=4276$) свидетельствуют о том, эффективность терапии была ниже у пациентов с резистентностью к одному и нескольким ГИБП ($p<0,001$). По данным анализа большой когорты пациентов с РА ($n=21832$, US administrative database, 2012-2014) [70], ТОФА не уступал по эффективности ГИБП независимо от механизма их действия. По данным Израильского

регистра пациентов с РА [71], “выживаемость” терапии ТОФА (HR=1,91) была ниже, чем ТЦЗ во всех линиях терапии, и сходной с таковой терапии другими ГИБП, в том числе ЭТЦ (HR=1,65), АБЦ (HR=1,89), голимумабом (HR=1,56). Отмечена связь между снижением “выживаемости” терапии ТОФА и его применением в более “продвинутых” линиях терапии по сравнению с “ранним” назначением ($p<0,05$) и отсутствие влияния возраста пациентов, длительности заболевания, индекса массы тела, курения и приема МТ.

В Австралийский регистр (OPAL-QUIMI – Optimizing Patients Outcome in Australian Rheumatology – Quality Use of Medicine Initiative) [72] вошли 1950 пациентов, у 1300 из которых была инициирована терапия ГИБП, а у 650 – ТОФА. Через 3 мес ремиссия РА (DAS28-СОЭ $<2,6$) была достигнута у 49,1% и 49,7% пациентов, соответственно, а через 18 мес – у 52,4% и 57,8%. Через 18 мес ремиссия по CDAI/SDAI была отмечена у 29,2/29,0% и 30,9/30,5% пациентов, соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах была сходной – 33,8 и 34,2 мес, соответственно. При анализе американской административной базы данных (US-based IBM MarketScan) были получены данные о более высокой “выживаемости” терапии ($p=0,02$) при переходе с АДА на ТОФА ($n=287$), чем с АДА на ЭТЦ ($n=79$) [73].

Особый интерес представляют исследования, касающиеся оптимизации терапии РА после достижения ремиссии, а именно изучение возможности снижения дозы препаратов или отмены терапии [74]. В двух исследованиях отмена ТОФА приводила к развитию обострения у 63% [75] и 85% пациентов [76]. В проспективном исследовании [77] вероятность сохранения ремиссии после прекращения лечения ТОФА составила 32%, а повторное назначение препарата позволило быстро достичь ремиссии у 93% пациентов, у которых ТОФА был отменен, и у 100% пациентов, у которых развитие обострения имело место при снижении дозы ТОФА. В другом исследовании временная отмена ТОФА не приводила к снижению эффективности последующей терапии этим препаратом [78]. Сходные данные получены в исследовании, в котором показано, что низкая активность (или ремиссия) сохраняется на фоне снижения дозы другого ингибитора JAK – барицитиниба (у 67% пациентов в течение 48 недель) [79].

Безопасность

Поскольку в основе механизмов действия ТОФА в широком смысле слова лежит “иммуносупрессия”, связанная с подавлением синтеза цитокинов и активации клеток иммунной системы, участвующих не только в развитии воспаления, но и в защите от инфекций, инфекционные осложнения являются наиболее частыми НЛР на фоне лечения этим препаратом [80]. Хотя подавляющее большинство НЛР независимо от дозы ТОФА были легкими или умеренно тяжелыми [81], описано развитие тяжелых оппортунистических инфекций (герпетическая и цитомегаловирусная инфекции,

туберкулез), а также злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых осложнений, перфорации желудочно-кишечного тракта. В то же время следует подчеркнуть, что у пациентов с РА независимо от лечения наблюдается двукратное увеличение риска госпитализаций, связанных с инфекциями, и тяжелых инфекционных осложнений, в том числе герпеса и туберкулеза, по сравнению с таковым в общей популяции [82].

В целом лечение ТОФА характеризовалось хорошей переносимостью, сходной с таковой ГИБП [83]. Факторами риска инфекционных осложнений были лечение глюкокортикостероидами, высокий исходный индекс НАQ, лимфопения (<500 в мм^3), пожилой возраст, применение ТОФА во второй и третьей линиях терапии, а также принадлежность к азиатской популяции [36,38,39]. Особенно высокая частота герпетической инфекции отмечена в азиатской популяции и у пациентов с длительно текущим РА, которые получали лечение ≥ 2 ГИБП и глюкокортикостероидами в дозе $\geq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон. Частота герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА была примерно в два раза выше, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО α , АБЦ и ритуксимабом [80]. Следует особо подчеркнуть, что частота тяжелых НЛР, отмены терапии вследствие НЛР, тяжелых инфекционных осложнений и герпетической инфекции была выше у пациентов, получавших ТОФА в сочетании с глюкокортикостероидами [83-85]. Примечательно, что сопутствующая терапия МТ не увеличивала риск развития герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА [85].

Сердечно-сосудистые осложнения [86,87] и гематологические нарушения (снижение концентрации гемоглобина и нейтропения) на фоне лечения ТОФА развиваются редко [88]. Частота злокачественных новообразований, таких как рак легких, молочной железы, лимфомы, меланомы, соответствует популяционной частоте злокачественных образований при РА [89]. Перфорация желудочно-кишечного тракта ассоциируется с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов или дивертикулитом, что соответствует факторам риска развития этих осложнений в общей популяции пациентов с РА [90].

Данные крупного наблюдательного исследования свидетельствуют о сходной частоте венозных тромбозов у пациентов, получавших ТОФА и ингибиторы ФНО α (<1 на 100 пациенто-лет) [91]. В то же время имеются данные об увеличении частоты этого осложнения на фоне лечения барицитинибом [92]. Следует подчеркнуть, что развитие РА ассоциируется с более, чем двукратным увеличением риска венозных тромбозов [93]. Тем не менее, наличие риска венозных тромбозов следует рассматривать как противопоказание для назначения ТОФА в высоких дозах.

Рекомендации

Результаты рандомизированных контролируемых исследований фазы II-III послужили основанием для регистрации ТОФА для лечения умеренно/тяжелого или

тяжелого РА при недостаточной эффективности или непереносимости МТ [94]. Рекомендуемая доза ТОФА составляет 5 мг два раза в день (или 11 мг один раз в день для формы препарата с пролонгированным действием). Если в течение первых 3 месяцев терапии ТОФА достигнут умеренный эффект (снижение индекса DAS28 $>1,2$ балла от исходного по критериям EULAR), лечение следует продолжить в течение следующих 3-х месяцев, а при отсутствии эффекта отменить.

До начала терапии все пациенты должны быть скринированы на наличие латентной туберкулезной инфекции. Противопоказаниями для назначения ТОФА или прерывания лечения являются снижение содержания гемоглобина <8 г/дл, абсолютного числа лимфоцитов <500 в мм^3 или нейтрофилов <1000 в мм^3 , тяжелая печеночная недостаточность (Child-Pugh класс C). Умеренная печеночная недостаточность (Child-Pugh класс A) не является противопоказанием для назначения ТОФА. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) коррекция дозы ТОФА не требуется, в то время как у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза ТОФА не должна превышать 5 мг/сут.

Пожилый возраст пациентов (старше 65 лет) не приводит к увеличению риска НЛР, хотя данные, касающиеся пациентов старше 75 лет, немногочисленны. Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м 2) ассоциируется со снижением эффективности ТОФА, но в меньшей степени, чем ингибиторы ФНО α . Поскольку на фоне лечения ТОФА (в первую очередь в дозе 10 мг два раза в день) нельзя исключить увеличение риска тромбоза глубоких вен голени и сосудов легких, согласно рекомендациям Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA – *European Medicines Agency*), препарат следует с особой осторожностью назначать пациентам, имеющим риск нарушения свертывания крови (тромбозы в анамнезе, злокачественные новообразования, пожилой возраст, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия, длительная иммобилизация, курение, артериальная гипертензия, ожирение). Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов, получающих терапию ТОФА, суммированы в табл. 3.

Поскольку ТОФА ослабляет эффекты вакцинации (особенно против пневмококковой инфекции) [95], ее предпочтительно проводить до назначения терапии. ТОФА имеет короткий период полувыведения, поэтому отменять препарат можно за 7 дней до планируемого хирургического вмешательства [96], что значительно меньше, чем при лечении ГИБП. В отличие от ингибиторов ФНО α , тяжелая сердечная недостаточность (III/IV функционального класса по NYHA) не является абсолютным противопоказанием для лечения ТОФА.

В рамках международных рекомендаций ТОФА рассматривался как препарат третьей линии, который следует применять при неэффективности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия [18,19].

ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [100]

Препарат	Печеночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Нейтрофилы и тромбоциты	Липиды	Креатинин
Метотрексат	В начале: каждые 2-4 недели Через 1-3 мес: каждые 1-3 мес Через 6-12 мес: каждые 3 мес или в зависимости от клинических показаний	В начале: каждые 2-4 недели Через 1-3 мес: каждые 1-3 мес Через 6-12 мес: каждые 3 мес или в зависимости от клинических показаний	Не требуется	Каждые 2-4 недели в первые 3 мес, каждые 8-12 недель через 6-12 мес, затем каждые 12 недель
Тофацитиниб	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, в начале каждые 4-8 недель, через 1-2 мес – каждые 3 мес Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 мес – каждые 6 мес	Если ТОФА применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если ТОФА применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ

В настоящее время ТОФА (как и другие ингибиторы JAK) начинает занимать все более прочное место в лечении РА в рамках стратегии “Лечение до достижения цели” и, наряду с ГИБП, рассматривается как препарат второй линии, который целесообразно назначать при недостаточной эффективности БПВП пациентам, имеющим факторы риска неблагоприятного прогноза.

При выборе ТОФА в качестве препарата второго или третьего ряда при РА следует иметь в виду удобный пероральный прием (в отличие от ГИБП, которые вводятся парентерально), быстрое развитие анальгетического эффекта, высокую эффективность монотерапии, что имеет особое значение для пациентов, имеющих противопоказания (или непереносимость) для применения МТ [44]. Следует подчеркнуть, что МТ также обладает способностью ингибировать JAK [97], т.е. проявляет частично перекрещивающийся механизм действия с ингибиторами JAK, что теоретически обосновывает эффективность монотерапии этими препаратами. Следует обратить внимание на низкую частоту инфекционных осложнений (в том числе реактивации туберкулезной инфекции), за исключением герпеса, и особенно на эффективность ТОФА у пациентов с РА, резистентных к ГИБП. Важное значение в отношении выбора ТОФА могут иметь данные об его эффективности у пациентов с широким спектром аутоиммунных и аллергических заболеваний [7-9], риск развития некоторых из которых существенно выше при РА, чем в общей популяции [98,99]. Не вызывает сомнения, что ТОФА займет достойное место в арсенале фармакотерапии РА, а его применение при этом заболевании будет неуклонно возрастать.

Конфликт интересов: Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения автора, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний. Автор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической

деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001.
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389:2328-37.
- Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология* 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)].
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017;46(2):183-96.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология* 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2017;55(4):409-19. (In Russ.)].
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):175-87.
- Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:843-62.
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2019;57(1):8-16. (In Russ.)].
- Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019;33(1):15-32.
- Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol* 2018;104(3):499-514.
- Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):953-962.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология* 2014;52(2):209-21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2014;52(2):209-21 (In Russ.)].
- Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2017;77(18):1987-2001.
- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol* 2019;10:2342.
- Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2019;18(11):102390.
- Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Suppl 1):i43-54.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):3-5.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016;68:1-26.
- Насонов Е.Л. (ред.). Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL (ed.). *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Russian clinical guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].

21. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(1):5-32.
22. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2016;75(7):1293-301.
23. Odriozola I, Coste CS, Barnetteche T, et al. Is there a specific effect of Jak-inhibitors on pain and fatigue in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2018;70 Suppl 10.
24. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving MTX twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(3):559-70.
25. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159(4):253-61.
26. van Vollenhoven R, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.
27. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman CH, Wollenhaupt J. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with MTX in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase III trial. *Lancet* 2013;381:451-60.
28. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495-507.
29. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus MTX in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2377-86.
30. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. ORAL Strategy Investigators. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with MTX, and adalimumab with MTX in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase IIb/IV, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390(10093):457-68.
31. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD012183.
32. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.
33. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012657.
34. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD012591.
35. Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy* 2019;11(8):737-54.
36. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, 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.
37. Yamanaka H, Tanaka Y, Takeuchi T, 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.
38. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253-62.
39. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, 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.
40. Pope JE, Keystone E, Jamal S, 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* 2019;1: 73-82.
41. Fleischmann R, Wollenhaupt J, Cohen S, et al. Effect of discontinuation or initiation of methotrexate or glucocorticoids on tofacitinib efficacy in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. *Rheumatol Ther* 2018;5(1):203-14.
42. Charles-Schoeman C, van der Heijde D, Burmester GR, et al. Effect of glucocorticoids on the clinical and radiographic efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from 6 phase III studies. *J Rheumatol* 2018;45(2):177-87.
43. Fleischmann R, Mease PJ, Schwartzman S, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol* 2017;36(1):15-24.
44. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK Inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther* 2018;35(10):1535-63.
45. Lu S M, Freitas J, Costa F, et al. An updated review of glucocorticoid-related adverse events in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(7):581-90.
46. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, et al. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomized, phase 3b/4, non-inferiority trial. *Lancet* 2019, august 06. DOI:https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30005-0.
47. Cohen S, Pope J, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily + MTX in RA patients with an inadequate response to MTX: open-label phase results from a global phase 3b/4 MTX withdrawal study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (suppl 10).
48. Strand V, Pope J, Woolcott J, et al. MTX withdrawal in patients with RA who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily + MTX: An assessment of the impact on the Short Form-36 patient-reported outcome [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (suppl 10).
49. Tanaka Y, Sugiyama N, Toyozumi S, et al. Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(1):70-9.
50. van Vollenhoven RF, Lee EB, Fallon L, et al. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: lack of early change in disease activity and the probability of achieving low disease activity at month 6. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(1):71-9.
51. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. *RMD Open* 2018;4(2):e000773.
52. Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open* 2019;5(1):e000742.
53. Schwartzman S, van Vollenhoven R, Matsumoto A, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2018. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-eular.2676.
54. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016;2:e000262.
55. Takeuchi T, Tanaka Y, Sugiyama N, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate and adalimumab with methotrexate in patients with early (≤ 2 years) vs established (> 2 years) rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from ORAL Strategy [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (suppl 10).
56. van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(3):180-6.
57. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5 Suppl 93):S82-93.
58. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:495-506.
59. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и соавт. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5): 472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russia Arthritis Registry data. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2015;53(5):472-84 (In Russ.)].
60. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:503-10.
61. Finckh A, Courvoisier D. Lessons learned from rheumatoid arthritis registries. *Joint Bone Spine* 2018 May;85(3):271-4.
62. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:485-95.
63. Harnett J, Gerber R, Gruben D, et al. Evaluation of real-world experience with tofacitinib compared with adalimumab, etanercept, and abatacept in RA patients with 1 previous biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:1457-71.
64. Smith T, Harnett J, Gruben D, et al. Real-world experience with tofacitinib versus adalimumab and etanercept in biologic-naive patients with RA previously treated with methotrexate: Data from a US Administrative Healthcare Insurance Claims Database. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(S10):Abstract 2831.
65. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy for rheumatoid arthritis: A direct comparison study between biologic-naive and experienced patients. *Intern Med* 2018;57:663-70.
66. Iwamoto N, Tsuji S, Tanakatori A et al. Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017;12:e0177057.
67. Finckh A, Herzog L, Scherer A. Drug retention of tofacitinib versus biologic anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the Swiss SCQM registry. *Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl. 2):267.
68. Meibner V, Baganz L, Schneider M, et al. Baricitinib and tofacitinib in real life-does obesity impact response to Janus kinase inhibitor therapy in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2018;70(Suppl 10), abstr. 1518.
69. Pope J, Bessette L, Jones N, et al. Experience with tofacitinib in Canada: patient characteristics and treatment patterns in rheumatoid arthritis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2019 Aug 13. pii: kez324. doi: 10.1093/rheumatology/kez324.
70. Machado MA, Moura CS, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):60.
71. Croiteru A, Lidar M, Reitblat T, et al. Real Life Retention of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (suppl 10).
72. Bird P, Littlejohn G, Butcher B, et al. Evaluation of effectiveness and usage patterns of tofacitinib in treatment of rheumatoid arthritis in Australia: An analysis from the OPAL-QUMI Real World Dataset [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (suppl 10).
73. Harnett J, Smith T, Woolcott J, Gruben D, Murray C. Impact of TNF Inhibitor Cycling with Adalimumab and Etanercept vs Switching to Tofacitinib [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).
74. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(8):1428-37.
75. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre,

- observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1293-301.
76. Parez-Roman DI, Ortiz-Haro AB, Ruiz-Medrano E, et al. Outcomes after rheumatoid arthritis patients complete their participation in a long-term observational study with tofacitinib combined with methotrexate: practical and ethical implications in vulnerable populations after tofacitinib discontinuation. *Rheumatol Int* 2018;38(4):599-606.
 77. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug 9. doi: 10.1007/s10067-019-04721-z.
 78. Kaine J, Tesser J, DeMasi R, et al. Efficacy of tofacitinib after temporary discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of Data from open-label long-term extension studies. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Suppl 2):69-70.
 79. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):171-8.
 80. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(5):320.
 81. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(Supplement 1):i34-42.
 82. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(4):323-30.
 83. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):406-15.
 84. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(10):1960-8.
 85. Curtis JR, Xie F, Bernatsky S, et al. Herpes zoster in tofacitinib users with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol* 2019;70(Suppl 10), abstract 665.
 86. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1048-54.
 87. Nurmohamed M, Choy E, Lula S, et al. The impact of biologics and tofacitinib on cardiovascular risk factors and outcomes in patients with rheumatic disease: A systematic literature review. *Drug Saf* 2018;41(5):473-88.
 88. Schulze-Koops H, Strand V, Nduaka C, et al. Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1):46-57.
 89. Mariette X, Chen C, Biswas P, et al. Lymphoma in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical development program. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017. <https://doi.org/10.1002/acr.23421>.
 90. Curtis JR, Lanasa A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(12):1819-28.
 91. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib versus those receiving tumor necrosis factor inhibitors: An observational cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019 71(6):892-900.
 92. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(7):1042-55.
 93. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1600-7.
 94. Tofacitinib: Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
 95. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:687-95.
 96. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1538-51.
 97. Gremese E, Alivernini S, Tolusso B, et al. JAK inhibition by methotrexate (and csDMARDs) may explain clinical efficacy as monotherapy and combination therapy. *J Leukoc Biol* 2019;106(5):1063-8.
 98. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, et al. Family history of rheumatologic, autoimmune, and non-autoimmune diseases and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019 Nov 30. doi: 10.1002/acr.24115.
 99. Emamifar A, Jensen Hansen IM. Medicine (Baltimore). The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(21):e10865.
 100. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol* 2017;2017:9614241.

Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new?

E.L. Nasonov

Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Despite success in the early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA) and significant improvement in prognosis, the fundamental issues, that is, improvement of patients' quality of life and reduction in mortality up to population level, have not been yet solved. These drawbacks stimulated the development of new approaches to the treatment of immune-mediated inflammatory diseases, including the use of small-molecule agents inhibiting intracellular signal pathways that involve Janus-kinases. An article reviews the current trends in the administration of Janus-kinases inhibitors in RA patients.

Key words. *Rheumatoid arthritis, Janus-kinase inhibitors, cytokines, tofacitinib.*

Conflict of interest: Author receives fees from pharmaceutical companies for lectures, participation in the advisory boards, clinical trials.

Correspondence to: E.L. Nasonov. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye, 34A, Moscow, 115522, Russia. nasonov@iramn.ru.

To cite: Nasonov EL. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: what is new? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(1):5-12. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-5-12.