

Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита

Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

Контакты: Вадим Иванович Мазуров;
maz.nwgm@yandex.ru

Contact: Vadim Mazurov;
maz.nwgm@yandex.ru

Поступила 25.12.17

Цель исследования — определить эффективность и безопасность терапии тофацитинибом (ТОФА) в комбинации с метотрексатом (МТ) в реальной клинической практике у больных активным ревматоидным артритом (РА) с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Материал и методы. Всего в исследование было включено 33 пациента с РА, соответствующих критериям ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010). Всем пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5–10 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ; 30 пациентов получали ТОФА по 10 мг/сут, а трое — по 20 мг/сут. Каждые 6 нед пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого оценивалась динамика активности РА по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI.

Результаты и обсуждение. Результат оценивали через 12, 54 и 114 нед. Достоверное снижение DAS28-СРБ, SDAI, CDAI отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения, к 54-й неделе средние значения этих индексов составляли $3,7 \pm 1,0$; $14,9 \pm 8,8$ и $13,4 \pm 9,0$ соответственно. У 27% пациентов произошло значимое снижение содержания ревматоидного фактора, причем более чем у трети из них наблюдалось 60% снижение его уровня, а у четверых была достигнута отрицательная сероконверсия. За время наблюдательного исследования серьезных неблагоприятных реакций (НР) не отмечено, как и НР, ранее не описанных в литературе. Зафиксировано 9 несерьезных НР у 8 (25,0%) пациентов.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ТОФА позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиваться низкой активности РА в 49% случаев, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью. Высокая эффективность ТОФА и, в частности, его комбинации с МТ, у пациентов с рефрактерным течением РА дает основание для более широкого использования этого препарата, что и подтверждается нашим исследованием.

Ключевые слова: тофацитиниб; ревматоидный артрит; таргетная терапия; генно-инженерная биологическая терапия.

Для ссылки: Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Самигуллина РР, Гайдукова ИЗ. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):152–156.

THE PLACE OF TOFACITINIB IN THE TREATMENT STRATEGY OF RHEUMATOID ARTHRITIS Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z.

Objective: to determine the efficiency and safety of therapy with tofacitinib (TOFA) in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) after insufficient previous therapy in real clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled a total of 33 patients with RA who met the 1987 American College of Rheumatology (ACR) and/or the 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria. All the patients received TOFA 5–10 mg administered orally twice daily in combination with MTX; 30 patients took TOFA 10 mg/day and 3 patients had TOFA 20 mg/day. Every 6 weeks, the patients were examined by a rheumatologist and laboratory-instrumental tests. RA activity changes were assessed with DAS28-CRP, SDAI, and CDAI.

Results and discussion. Results were assessed at weeks 12, 54, and 114. A significant decrease in DAS28-CRP, SDAI, and CDAI values was noted just at 12-week follow-up; at week 54, the mean values of these indices were 3.7 ± 1.0 , 14.9 ± 8.8 , and 13.4 ± 9.0 , respectively. There was a substantial decline in the levels of rheumatoid factor in 27% of the patients; while one third of them had a 60% decrease in its level and four patients achieved a negative seroconversion. Neither serious adverse events (AEs) nor AEs that had not previously been described in the literature were observed during the follow-up study. Nine non-serious AEs were recorded in 8 (25.0%) patients.

Conclusion. The investigation shows that TOFA makes it possible to control the activity of the inflammatory process and, with its sufficient safety and generally good tolerance, to achieve low RA activity in 49% of cases, including patients with multidrug resistance. The high efficacy of TOFA and, in particular, its combination with MTX used in patients with refractory RA give grounds for wider use of this drug, as confirmed by our investigation.

Keywords: tofacitinib; rheumatoid arthritis; targeted therapy; biological therapy.

For reference: Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR, Gaidukova IZ. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(2):152–156 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-152-156

Ревматоидный артрит (РА) — системное хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся эрозивно-деструктивным поражением суставов, а также внесуставными проявлениями. Заболеваемость среди населения составляет около 1% (0,6–1,6% в разных странах). У женщин РА встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Заболевание может начинаться в любом возрасте, но наи-

более часто оно поражает людей трудоспособного возраста [1].

Патогенез РА связан с генетически детерминированной и индуцированной факторами внешней среды активацией иммунного ответа против широкого спектра патогенов, что приводит к нарушению иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов организма, развитию воспале-

ния, тканевого повреждения и апоптозу клеток иммунной системы, макрофагов, синовиоцитов и др. Эти процессы сопровождаются неоангиогенезом, повышением продукции матриксных металлопротеиназ, активацией циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) с повышением синтеза простагландинов и развитием воспалительной реакции, активацией остеокластов и в результате — деструкцией тканей суставов и возникновением деформаций [2].

Основными лекарственными средствами для лечения РА являются базисные противовоспалительные препараты (БПВП), которые при отсутствии противопоказаний должны быть назначены каждому пациенту с этим диагнозом. Особенно важно максимально быстрое назначение БПВП (сразу после установления диагноза) на ранней стадии РА, что способствует повышению эффективности лечения и достижению ремиссии. При неэффективности одного БПВП следует назначить другой препарат этой группы. Для каждого пациента БПВП, его доза и длительность приема подбираются индивидуально: в зависимости от возраста, активности и стадии заболевания, наличия системных проявлений, сопутствующих заболеваний, переносимости лечения. Практически для всех препаратов этой группы характерно медленное развитие эффекта — в течение месяцев [2].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привело к изменению стратегической цели терапии РА. В настоящее время целью лечения считается достижение ремиссии и замедление прогрессирования деструктивного процесса в суставах, а не только симптоматическое улучшение течения РА. К ГИБП, официально зарегистрированным в России для лечения РА, относят препараты класса ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт, инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пэггол, — ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), а также блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт. Наряду с ГИБП особое место в лечении РА занимает ингибитор JAK-киназы тофацитиниб (ТОФА) — первый «таргетный» синтетический БПВП для перорального приема [1, 2].

Семейство JAK-киназ (янус-киназ) включает 4 фермента: Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2, — которые являются промежуточным звеном между клеточными мембранными рецепторами и внутриклеточными трансмиттерами различных сигналов. Киназы этого семейства имеют два домена: один — для связывания с рецептором, второй — каталитический, который при активации киназы получает способность фосфорилировать тирозиновые аминокислотные остатки, входящие в состав других белков. Взаимодействие с определенными лигандами приводит к аутофосфорилированию JAK-киназ, с активацией фосфорилирования каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа АКТ, MAP-киназа), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников к ядру. Функция JAK-киназ заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (интерферонов, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеток-мишеней. При ревматических заболеваниях (РЗ) в настоящее время зарегистрирован только один ингибитор JAK-киназ — ТОФА [1, 2].

ТОФА — низкомолекулярное соединение, обратимый конкурент АТФ-связывающего домена JAK-киназы, структурный аналог аденозинтрифосфата (АТФ). ТОФА обратимо ингибирует Jak1 и Jak3, что прерывает JAK-STAT сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда цитокинов. Ингибирование Jak1 и Jak3 под действием ТОФА блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих γ -цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ2, ИЛ4, ИЛ7, ИЛ9, ИЛ15 и ИЛ21, участвующих в регуляции иммунного ответа. Кроме того, ингибирование Jak1 ослабляет передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ6 и интерферон γ (ИФН γ).

Высокая эффективность ТОФА у разных категорий больных РА (применение в монотерапии и у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α — иФНО α) была показана в рамках контролируемых исследований [3–5], в том числе в продленных фазах [6]. Уже опубликован ряд работ, касающихся применения ТОФА в российской практике: описания клинических случаев [7–9] и предварительные результаты исследования РЕМАРКА (включение ТОФА в стратегию T2T) [10].

Данная работа представляет собой открытое 114-недельное наблюдательное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА, включенных в регистр СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Цель — определить эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с метотрексатом (МТ) в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 33 пациента с РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [11, 12]. Всем включенным в исследование пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5–10 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ (30 пациентов получали ТОФА по 10 мг/сут, а три — по 20 мг/сут). Процедуры, которые применялись при обследовании больных, соответствовали российским клиническим рекомендациям и рутинной клинической практике [2]. Каждые 6 нед пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого оценивалась динамика активности РА по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI [13–18].

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Клинические и лабораторные параметры, а также значения индексов соответствовали высокой активности РА. Иммунологические параметры (частота выявления ревматоидного фактора — РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП), а также наличие эрозивного процесса у подавляющего числа больных свидетельствовали о тяжелом течении болезни.

Ревматоидные узелки выявлены у 2 (6%), а диффузный интерстициальный фиброз легких — у 5 (15%) пациентов.

До начала исследования все больные получали БПВП (в среднем два препарата), среди которых наиболее

часто использовался МТ (99%); 26 больных продолжали терапию МТ на момент включения в исследование; средняя доза МТ составила 20 мг/нед. Различные ГИБП (РТМ, ИНФ, абатацепт, тоцилизумаб, адалимумаб) ранее получали 60% пациентов, в том числе 15% — два-три ГИБП. Таким образом, ТОФА был назначен в качестве препарата второго ряда (после терапии БПВП) 80% больных и в качестве препарата третьего ряда (после неэффективной терапии БПВП и ГИБП) — 20% пациентов.

Результаты

При анализе полученных данных выявлено достоверное снижение активности артрита уже с 6-й недели лечения и сохранение положительной динамики в течение всего периода наблюдения. Одним из основных параметров

Таблица 1 Клиническая характеристика больных (n=33)

Показатель	Число больных, n (%)
Женщины	21 (63)
Мужчины	12 (37)
Серопозитивный клинико-иммунологический вариант РА (РФ и АЦЦП)	33 (100)
Высокая степень активности РА (DAS28-СРБ >5,1)	33 (100)
Рентгенологическая стадия РА (по классификации Штейнброекера):	
II	24 (72)
III	9 (28)
Функциональный класс:	
II	25 (75)
III	8 (25)

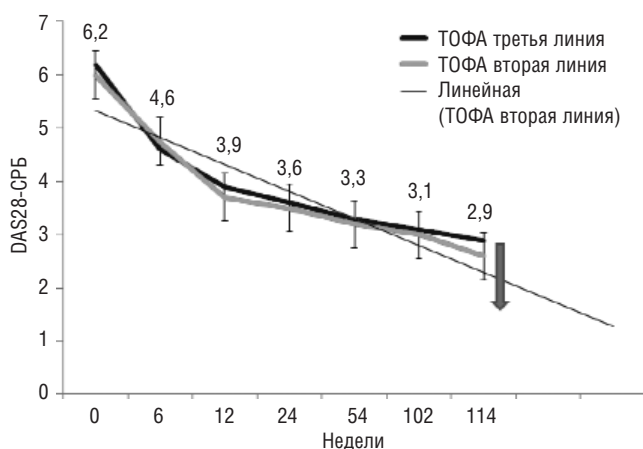


Рис. 1. Динамика активности заболевания по индексу DAS28-СРБ у пациентов с РА, принимавших ТОФА

Таблица 2 Динамика основных показателей активности и функционального статуса на фоне лечения ТОФА

Показатель	Исходно	12 нед	54 нед	114 нед
HAQ	1,645±0,478	1,32±0,78	1,15±0,56*	0,92±0,53*
СРБ, мг/л	31,51±23,1	25,1±11,1	19,5±13,4*	7,2±9,02*
DAS28-СРБ	6,14±1,0	4,4±1,02	3,7±1,0*	3,37±1,29*
SDAI	35,03±9,5	25,3±6,5	14,9±8,8*	11,87±7,34*
CDAI	31,39±11,18	26,9±10,6	13,49±9,034*	10,19±6,92*

Примечание. * — $p < 0,01$ для различий с исходным параметром.

воспаления является уровень С-реактивного белка (СРБ), достоверное снижение данного показателя к 114-й неделе наблюдения подтверждало положительное влияние ТОФА на активность заболевания.

Динамика активности РА согласно индексу DAS28-СРБ представлена на рис. 1.

Данные табл. 2 отражают динамику показателей воспалительной активности и функционального индекса HAQ на фоне лечения ТОФА. Достоверное снижение этих параметров отмечалось уже к 12-й неделе наблюдения, и в дальнейшем снижение продолжалось. Эта динамика была высоко достоверна ($p < 0,01$ по сравнению с исходными параметрами).

У 27% пациентов произошло значимое снижение содержания РФ, причем более чем у трети из них наблюдалось 60% снижение его уровня, а у четырех пациентов была достигнута отрицательная сероконверсия.

Весьма наглядным подтверждением высокой эффективности ингибиторов JAK-киназ в реальной практике явился следующий клинический случай. У пациента П., 29 лет, с длительным анамнезом РА (>8 лет) отмечались непереносимость полных доз МТ, лефлуномида, а также отсутствие эффекта от последовательного применения различных ГИБП (ИНФ, сарилумаб — CAP, маврилимуа — MAVR, РТМ). На фоне лечения ТОФА по 10 мг/сут отмечалось значительное снижение активности заболевания к 6-му месяцу наблюдения (рис. 2).

Результаты сравнительного анализа исходов терапии ТОФА представлены на рис. 3. У 49% пациентов удалось достичь низкой степени активности РА. При этом следует подчеркнуть, что под влиянием лечения ТОФА уже через 6 нед по целому ряду клинических и лабораторных показателей наблюдалась положительная динамика: имело место уменьшение индексов DAS28, CDAI, SDAI, сочетающееся у ряда пациентов со снижением уровня СРБ и РФ.

За время клинического исследования серьезных неблагоприятных реакций (НР) не отмечено, как и НР, ранее не описанных в литературе. Зафиксировано 9 несерьезных НР у 8 (25,0%) пациентов. Так, рецидивирующая герпес-вирусная инфекция встречалась у 3 (9%), лихорадка (максимально 38,5 °С в течение первых 48 ч от начала приема) — у 2 (6%) пациентов. НР со стороны желудочно-кишечного тракта включали тошноту, изжогу и встречались в 4 случаях (12%). Случаев развития цитопении, туберкулеза и онкологического процесса не выявлено. Все НР купировались симптоматическими препаратами (парацетамол, ингибиторы протонной помпы, ацикловир и др.). У трех пациентов (9%) терапия ТОФА была прекращена из-за НР.

Обсуждение

В настоящее время общепринятой тактикой ведения больных РА является раннее назначение БПВП с целью снижения активности иммунновоспалительного процесса и предупреждения деструкции суставов. Несмотря на большой перечень БПВП, «золотым стандартом» в лечении РА является МТ.

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов позволило по-новому сформировать стандарты фармакотерапии РА. Установлено, что на фоне комбинированной терапии ТОФА и стандартными БПВП у большего числа пациентов удается достичь со-

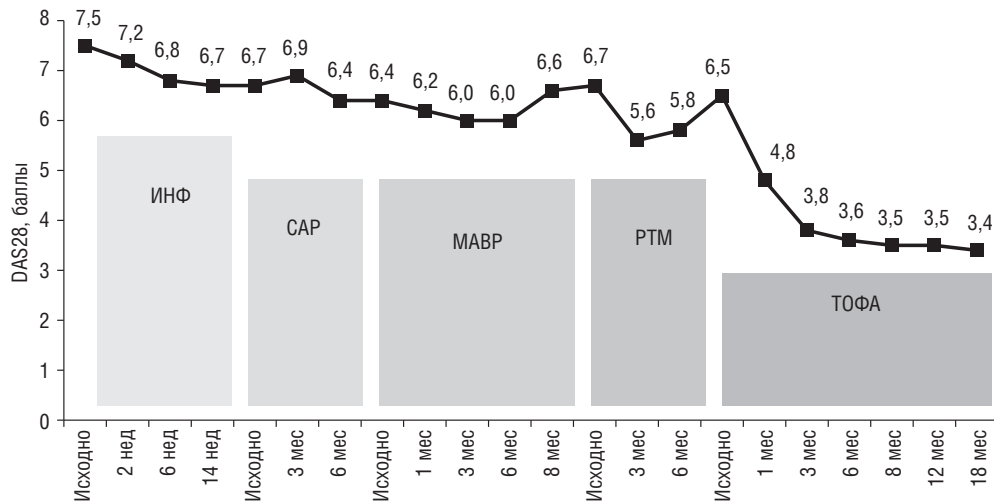


Рис. 2. Динамика активности РА у пациента П., 29 лет, согласно индексу DAS28 на фоне терапии

стояния «ремиссии» и добиться замедления прогрессирования деструкции суставов, по сравнению с монотерапией БПВП.

Наблюдаемая резистентность к ГИБП в сочетании с БПВП у пациентов с РА подтверждает гетерогенность данного заболевания. В этих случаях ингибирование важных провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ1, ИЛ6 и др.) не обеспечивает снижения активности заболевания. ТОФА обратимо ингибирует JAK1 и JAK3 и тем самым обуславливает прерывание сигнального пути с участием JAK-STAT-системы: сигнал, подаваемый цитокинами (от ИФН до ИЛ6), не передается в ядро клетки, и их биологические эффекты не реализуются в полной мере.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что уже через 6 нед от начала лечения ТОФА подавляющее большинство пациентов отметили улучшение, заключающееся в уменьшении выраженности суставной боли, скованности, уменьшении числа болезненных и припухших суставов. При этом у части пациентов наряду с улучшением клинических показателей активности наблюдалась тенденция к снижению уровня лабораторных маркеров воспаления. После 12 нед терапии ТОФА получена достоверная положительная динамика по всем показателям, отражающим активность РА. Важным кли-

ническим результатом является снижение уровней маркеров системного воспаления, в том числе РФ, у всех серопозитивных пациентов и даже достижение сероконверсии по этому показателю у четырех больных, что косвенно подтверждает влияние ТОФА на ключевые иммунопатологические механизмы РА.

Результаты исследования показывают, что применение ТОФА при РА позволяет достичь ремиссии или низкой активности заболевания у больных, недостаточно отвечающих на терапию БПВП и ГИБП. ТОФА позволяет контролировать активность воспалительного процесса и при достаточной безопасности и в целом хорошей переносимости добиваться низкой активности РА в 49% случаев, в том числе у пациентов с множественной лекарственной резистентностью.

Несмотря на широко обсуждаемую возможность применения ТОФА в качестве монотерапии, мы предпочли применять его в комбинации с МТ, так как данные о способности ТОФА замедлять прогрессирование структурных изменений суставов в режиме монотерапии ограничены, тогда как комбинация МТ и ТОФА показала способность останавливать структурное ремоделирование суставов при достижении пациентами ремиссии [19]. Применение ТОФА во второй и третьей линии фармакотерапии в комбинации со стандартными БПВП позволяет достоверно улучшить результаты лечения больных, резистентных к БПВП, а также к различным ГИБП [20]. Высокая эффективность ТОФА, в том числе его комбинации с МТ, у пациентов с рефрактерным течением РА дает основание для более широкого использования этого препарата, что и подтверждается нашим исследованием.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

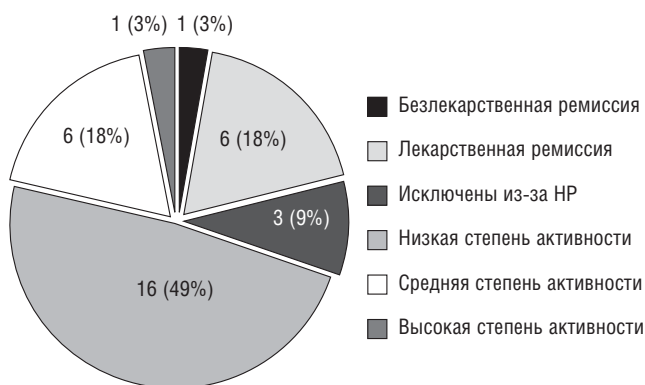


Рис. 3. Результаты применения ТОФА в течение 114 нед у 33 пациентов (ремиссия – DAS28 <2,6; низкая степень активности – 2,6 ≤ DAS28 <3,2; средняя – DAS28 3,2–5,1; высокая – DAS28 >5,1)

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: Руководство для врачей. Москва: Е-нот; 2017. 528 с. [Mazurov VI, Trofimov EA. *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: Rukovodstvo dlya vrachei* [Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: A guide for doctors]. Moscow: E-noto; 2017. 528 p. (In Russ.)].
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
3. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
4. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, 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 Feb 9;381(9865):451-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
5. Feist E, Burmester G. Small molecules targeting JAKs – a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1352-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes417. Epub 2013 Feb 1.
6. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1М):5 [Direkseneli Kh. International experience of the use of tofacitinib in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-5
7. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28-32 [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32
8. Мясоутова ЛИ. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8 [Myasoutova LI. Clinical case of tofacitinib. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
9. Демидова НВ, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). Современная ревматология. 2016;10(1):37-40 [Demidova NV, Luchikhina EL, Karateev DE. The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):37-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-37-40
10. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ 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 [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
13. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
14. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
15. Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*. 1993;20:579-81.
16. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1968;37:393-406.
17. Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40. doi: 10.1002/art.1780390105
18. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*. 1999;26:705-11.
19. 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 Jul;76(7):1253-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457. Epub 2017 Jan 31.
20. 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 Jul;75(7):1293-301. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178. Epub 2015 Aug 14.