

Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I)

Насонов Е.Л.^{1,2}, Авдеева А.С.¹, Лиля А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубетцкая, 8, стр. 2;
³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;
³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
 Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
 Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 10.01.20



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», академик РАН, профессор, докт. мед. наук



Авдеева А.С. – научный сотрудник лаборатории стандартизации терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», канд. мед. наук



Лиля А.М. – директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», профессор, докт. мед. наук

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. Новое перспективное направление фармакотерапии ИВРЗ связано с созданием так называемых «таргетных» пероральных лекарственных препаратов, к которым в первую очередь относятся ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase – JAK), получившие название Якинибы (Jakiniibs). Первым представителем класса ингибиторов JAK является тофацитиниб (ТОФА), который зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита и язвенного колита. В обзоре (часть I) представлены новые данные, касающиеся эффективности и безопасности ТОФА при РА, обсуждается место ТОФА в лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» и новых рекомендаций EULAR. В части II обзора будут представлены данные, касающиеся применения ТОФА при других ИВРЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ингибиторы JAK; тофацитиниб.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Лиля АМ. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):62–79.

EFFICACY AND SAFETY OF TOFACITINIB FOR IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (PART I)

Nasonov E.L.^{1,2}, Avdeeva A.S.¹, Lila A.M.^{1,3}

Deciphering the mechanisms of the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) and designing a wide range of biological agents (BAs) are the major achievements of 21st century medicine. A new promising area of pharmacotherapy for IIRDs is associated with the design of so-called targeted oral medications that primarily include Janus kinase (JAK) inhibitors, called jakinibs. The first representative of the class of JAK inhibitors is tofacitinib (TOFA), which has been registered for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis, and ulcerative colitis. The review (Part I) presents new data on the efficacy and safety of TOFA in RA and discusses the role of TOFA in the treatment of RA as part of the treat-to-target strategy and new EULAR recommendations. Part II of the review will provide data on the use of TOFA in other IIRDs.

Keywords: rheumatoid arthritis; JAK inhibitors; tofacitinib.

For reference: Nasonov EL, Avdeeva AS, Lila AM. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):62–79 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79

Расшифровка механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), основными формами кото-

рых являются ревматоидный артрит (РА), спондилоартриты (СпА), включающие анкилозирующий спондилит (АС) и псориатиче-

ский артрит (ПсА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие, в сочетании с разработкой широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (мАТ) или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов, или патологическую активацию клеток иммунной системы, относятся к числу крупных достижений медицины XXI в. [1, 2].

Новое перспективное направление фармакотерапии ИВРЗ связано с созданием так называемых «таргетных» пероральных лекарственных препаратов, к которым в первую очередь относятся ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase – JAK), получившие название Якинибы (Jakiniibs) [3, 4]. Первым представителем класса ингибиторов JAK является тофацитиниб (ТОФА), который зарегистрирован для лечения РА [5, 6], ПсА [7, 8], а также язвенного колита [9, 10]. Расширение знаний об иммунопатогенезе ИВРЗ и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления создали предпосылки для изучения эффективности ТОФА при других ИВРЗ и «неревматических» иммуновоспалительных заболеваний [3, 4, 11–14]. ТОФА классифицируется как «таргетный» синтетический базисный противовоспалительный препарат (тсБВП) [15]

и включен в международные [16–25] и российские [26] клинические рекомендации по лечению РА, а также в рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению ПсА [27].

Напомним, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ТОФА (и других ингибиторов JAK) на молекулярном уровне связаны с подавлением сигнального пути, включающего рецепторы цитокинов (классифицируются как рецепторы типа I и типа II), четыре JAK (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 – tyrosine kinase 2) и семь внутриклеточных факторов транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription), который регулирует синтез более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста [3, 28] (рис. 1).

Особенностью действия ингибиторов JAK является обратимое блокирование аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающего участка JAK, что проявляется в быстром развитии и прекращении соответствующих «иммунных» эффектов препаратов после их назначения и отмены. В зависимости от селективности к различным JAK препараты подразделяются на неселективные (пан)ингибиторы JAK и селективные ингибиторы JAK (см. рис. 1). Следует, однако, подчеркнуть, что селективность ингибиторов JAK является относительной, не всегда коррелирует с предполагаемой клинической эффективностью и развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и зависит от дозы препаратов («терапевтическое окно» селективности), их способности к пенетрации внутрь клеток *in*

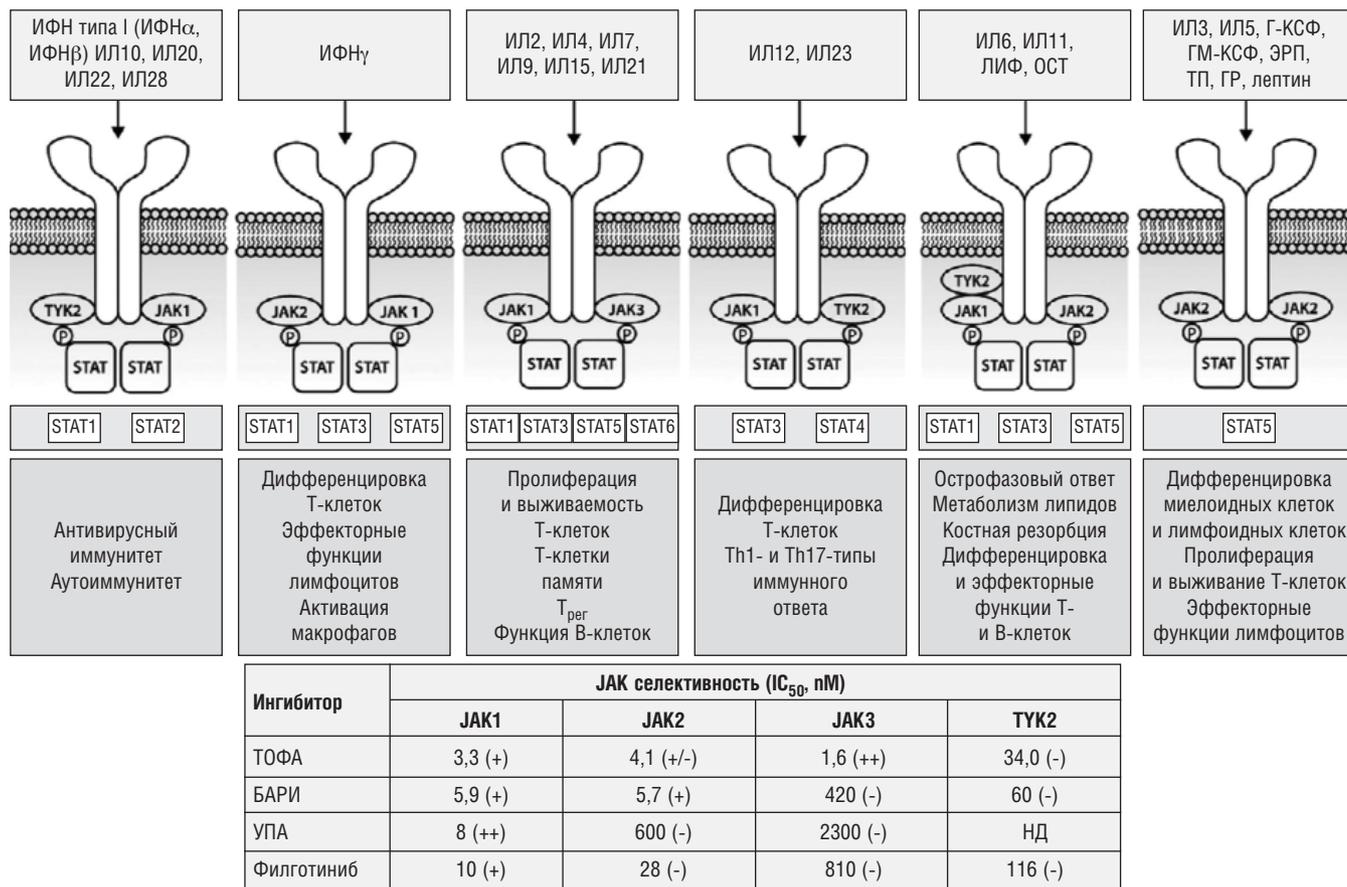


Рис. 1. Сигнальный путь JAK-STAT и селективность ингибиторов JAK. ЛИФ – лейкомицетический ингибиторный фактор, ОСТ – онкостатин, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ЭРП – эритропоэтин, ТП – тромбопоэтин, ГР – гормон роста, T_{рег} – T-регуляторные клетки, БАРИ – барицитиниб, УПА – упадацитиниб

in vitro и, вероятно, генетического полиморфизма JAK, ассоциирующегося с риском развития различных ИВРЗ [29–31]. Например, *in vitro* не только ТОФА, но и селективный ингибитор JAK1 УПА являются наиболее мощными ингибиторами синтеза JAK1/JAK3 цитокинов (ИЛ15, ИЛ21), ТОФА, УПА и ингибитор JAK1/JAK2 БАРИ примерно в равной степени подавляют JAK1/JAK2 и JAK2/ТУК2 цитокины – ИЛ3, ГМ-КСФ и Г-КСФ [29]. При этом ТОФА оказался самым мощным ингибитором Г-КСФ (JAK2/ТУК2). Все ингибиторы JAK блокируют JAK1/JAK2-зависимые цитокины – ИЛ6, ИФН γ , JAK1/ТУК2-сигнализацию – ИЛ10, ИФН α . При этом ТОФА более «сильно» ингибирует ИЛ6, ИФН γ и ИЛ10, чем УПА и БАРИ.

Фармакокинетический профиль ТОФА носит линейный характер, $T_{1/2}$ – около 3 ч. После перорального приема ТОФА быстро (в течение 24 ч) выводится из кровяного русла. Его метаболизм (70%) осуществляется печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C19, без образования активных метаболитов, остаточный клиренс происходит в почках. Ингибиторы CYP3A4 (кетоназол) и CYP2C19 (флюконазол), а также тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин) увеличивают токсичность ТОФА. Нежелательных лекарственных взаимодействий и изменений фармакокинетических параметров ТОФА при сочетанном приеме с метотрексатом (МТ) в дозе 15–25 мг/нед не отмечено [32].

Ревматоидный артрит

РА – ИВРЗ, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [33]. Применение ТОФА при РА теоретически хорошо обосновано и связано с его способностью ингибировать эффекты широкого спектра цитокинов, связанных с сигнальным путем JAK-STAT, участвующих в иммунопатогенезе РА (табл. 1) [34–36].

Эффективность по данным РПКИ и долгосрочных расширенных исследований

В 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы II [37–40], 7 РПКИ фазы III (программа ORAL) [41–49] была продемонстрирована эффективность ТОФА в дозе 5 и 10 мг 2 раза в день при раннем и развернутом РА, в виде монотерапии [38, 47, 49] и в комбинированной терапии с БПВП, в первую очередь МТ [37, 38, 40–44, 48]. Детальная характеристика плана и результатов этих исследований представлена в серии обзоров [5, 6] и суммирована в табл. 2 и 3.

В исследовании ORAL-Start [49] более высокая эффективность монотерапии ТОФА (5 и 10 мг) по сравнению с монотерапией МТ была установлена по всем оцениваемым индексам, включая ACR20/50/70 ($p < 0,001$), DAS28-СРБ <3,2 (низкая активность; $p < 0,01$) и DAS28-СРБ <2,6 ($p < 0,05$ через 6 и 12 мес), а также замедлению прогрессирования деструкции суставов. Сходные данные получены в исследовании ORAL-Scan при анализе всех перечисленных выше индексов эффективности ($p < 0,001$), за исключением отсутствия статистически достоверных различий с группой контроля в отношении

достижения ремиссии (DAS28-СРБ <2,6; 7,2% против 1,6% соответственно) и отсутствия прогрессирования деструкции суставов [43]. В исследовании ORAL-Standard также отмечена более высокая эффективность ТОФА (5 и 10 мг) по критериям ACR20/50/70 и Европейской антиревматической лиги (EULAR; DAS28-СРБ <2,6; $p < 0,05$) [44]. В РПКИ ORAL-Sync [48] и ORAL-Step [45] выявлены достоверные преимущества ТОФА (5 и 10 мг) по сравнению с контролем в эффективности по DAS28-СРБ <3,2 ($p < 0,05$) и в ORAL-Solo (ACR20/50/70 и DAS28-СРБ <3,2; $p < 0,05$), но не по частоте достижения ремиссии (DAS28-СРБ <2,6) [46]. Клинически значимый эффект развивался очень быстро, уже на 1–6-й неделе от начала терапии ТОФА [39]. В целом эффективность ТОФА была несколько выше на фоне приема препарата в дозе 10 мг, чем 5 мг 2 раза в день [37, 39, 42, 44–46, 48]. Отмечена сходная эффективность комбинированной терапии ТОФА и МТ, по сравнению с комбинированной терапией МТ и МАТ к фактору некроза опухоли α (ФНО α) – АДА, в то время как монотерапия ТОФА была менее эффективна, чем комбинированная терапия этими препаратами [47]. Примечательно, что «переключение» с приема АДА на ТОФА не приводило к снижению эффективности терапии или нарастанию частоты НЛР [50].

В настоящее время наряду со стандартными параметрами эффективности противовоспалительной терапии РА (индексы активности, динамика прогрессирования деструкции суставов и др.) особое внимание привлекают показатели, которые определяются как «состояние здоровья по мнению пациента» (patient-reported outcome – PRO) [51, 52]. К ним относятся выраженность боли, усталость, качество сна, общее самочувствие, настроение и др., которые оказывают значительный негативный эффект на физическое и психологическое здоровье пациентов [53–55], что, однако, не всегда совпадает с динамикой объективных клинических (суставные индексы) и лабораторных биомаркеров активности воспаления, а также с мнением врача о состоянии больного и эффективности терапии. В связи с этим представляют особый интерес материалы, касающиеся влияния терапии ТОФА на параметры PRO, в первую очередь на усталость, оцениваемое по динамике FACIT-F (Functional Fatigue Domain Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Domain) и SF-36 VT (36-item Short Form Vitality Domain) [56–62], обобщенные в обзоре Е.Н. Choy [63]. Установлено, что терапия ТОФА статистически достоверно превосходит ПЛ в отношении влияния на интенсивность усталости, «ментальный» компонент (Mental Component Summary score – MCS) индекса SF-36 (MCS ≤ 38), отражающего «тревогу» и «депрессию», по сравнению с терапией АДА и ПЛ [64].

Данные долгосрочных расширенных исследований (long-term extension study – LTE), являющихся продолжением РПКИ, материалы post hoc анализа результатов РПКИ фазы III подтверждают длительную эффективность и безопасность ТОФА как в комбинации с МТ (и другими БПВП), так и в виде монотерапии у пациентов с РА, которая сравнима с терапией ГИБП [65–69].

Суммарный анализ двух LTE, в которые вошли пациенты, участвующие в РПКИ фаз II–III, свидетельствует о том, что эффективность ТОФА (5 или 10 мг) сохраняется в среднем в течение 9,6 года терапии [65,

Таблица 1 Роль цитокинов в патогенезе РА [33, 36]

Цитокины	Клетки	Клеточные мишени и эффекты	Патогенетическое значение	Сигнальный путь	Эффективность терапии
ФНО α	Моноциты Макрофаги	Синовиальные фибробласты, лейкоциты: синтез «провоспалительных» цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ Остеокласты: дифференцировка, активация Эндотелий: неоваскуляризация Лимфоциты: ингибция T _{reg}	Воспаление Резорбция кости Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения	TRAF2, NF- κ B	Ингибиторы ФНО α (мАТ, РБ): высокая эффективность, зарегистрированы для лечения РА
ИЛ6	Моноциты Макрофаги Стромальные клетки Синовиальные фибробласты	Синовиальные фибробласты: активация, пролиферация Остеокласты: дифференцировка Т-клетки: пролиферация, выживаемость, дифференцировка Th17-клеток В-клетки: выживаемость, синтез антител Гепатоциты: синтез острофазовых белков	Воспаление Резорбция кости Системные эффекты: атеросклероз, нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник	JAK1, JAK2, STA1, STAT3	Ингибиторы ИЛ6 (мАТ): высокая эффективность, зарегистрированы для лечения РА
ИЛ1 β	Моноциты Макрофаги Дендритные клетки	Лейкоциты: активация Синавиальные фибробласты: активация Остеокласты: активация Т-клетки: дифференцировка Th17-клеток Эндотелий: вазодилатация Хондроциты: синтез матриксных металлопротеиназ	Воспаление Резорбция кости Системные эффекты: лихорадка, атеросклероз, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения Синергические эффекты с ФНО α и ИЛ6	MyD88, IRAKs, TRAFs	Ингибиторы ИЛ1 (мАТ, РБ): умеренная эффективность (фаза II/III), не зарегистрированы для лечения РА (РБ)
ИЛ17 A/F	Th17-клетки Нейтрофилы Врожденные иммунные клетки Врожденные естественные киллерные клетки	Синовиальные фибробласты: пролиферация, синтез «провоспалительных» цитокинов Хондроциты: синтез металлопротеиназ Миелоидные клетки: хемотаксис Нейтрофилы: хемотаксис Эндотелий: неоваскуляризация	Воспаление Роль в патогенезе РА зависит от фазы заболевания и субтипа?	MAPK, C/EBP β , NF- κ B	Ингибиторы ИЛ17A (мАТ): умеренная эффективность (фаза II/III), не зарегистрированы для лечения РА
ИЛ23	Макрофаги Дендритные клетки	Th17-клетки: развитие, стабилизация, экспансия, индукция синтеза ИЛ21 и ИЛ22	Th17-иммунный ответ	TYK2, JAK2, STAT3, STAT4	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): не эффективны (II–III фазы), не зарегистрированы для лечения РА
ИЛ21	Th17-клетки, Th2-клетки, естественные киллерные клетки, Т-фолликулярные клетки	В-клетки: созревание Плазматические клетки: синтез антител	Участвует в гликозилировании «артритогенных» антител	JAK1, JAK3, STAT5, STAT3	Ингибиторы ИЛ21 (мАТ): нет данных (фаза II)
ИЛ12	Макрофаги Дендритные клетки	Th1-клетки	Клеточный иммунный ответ, пластичность Th17-клеток	JAK2, TYK2, STAT4	Ингибиторы ИЛ23/12 (мАТ): не эффективны (II–III фазы), не зарегистрированы для лечения РА
ГМ-КСФ	Моноциты Макрофаги Лимфоциты Стромальные клетки	Миелоидные клетки: дифференцировка, пролиферация Макрофаги: провоспалительный фенотип Дендритные клетки: активация	Воспаление Боль	JAK2	Ингибиторы ГМ-КСФ (мАТ): эффективны (фаза III)
ИФН α/β	Плазматоидные дендритные клетки	CD8+ клетки: цитотоксичность Естественные киллерные клетки: цитотоксичность Th1-клетки: поляризация В-клетки: дифференцировка, переключение изотипа IgG	Воспаление у серопозитивных по аутоантителам пациентов	JAK1, TYK2, STAT1, STAT2, STAT3	Ингибиторы ИФН типа I (мАТ): эффективность не известна
ИЛ15	Моноциты Макрофаги	Т-клетки: активация, взаимодействие с макрофагами Естественные киллерные клетки: активация	Воспаление?	JAK1, JAK3, STAT5, STAT3	Нет данных
ИЛ8 (CXCL8)	Макрофаги Эндотелиальные клетки Остеокласты	Лейкоциты: хемотаксис Остеокласты: активация	Боль, эрозия кости при раннем РА	PI3K/Act, Ras	Ингибитор CXCR1/2 (репаксилин): нет данных

Примечание. РБ – рекомбинантные белки; TRAF2 – TNF receptor-associated factor 2; PI3K – phosphoinositide-3-kinase-protein kinase B/Akt; C/EBP β – CCAAT/enhancer-binding protein beta; NF- κ B – nuclear factor kappa – light-chain-enhancer of activated B cells; MyD88 – Myeloid differentiation primary response gene 88; MAPK – mitogen-activated protein kinase; IRAK1 – interleukin-1 receptor-associated kinase; CXCR – C-X-C chemokine receptor; CXCL – C-X-C chemokine ligand.

Таблица 2 Общая характеристика РПКИ (фаза III) ТОФА при РА

Параметры	ORAL Scan [42]	ORAL Synk [48]	ORAL Standard [44]	ORAL Step [45]	ORAL Solo [46]	ORAL Start [49]	ORAL Strategy [47]
Длительность, мес	24	12	12	6	6	24	12
Число пациентов	797	795	717	399	611	958	1146
Характеристика пациентов и критерии включения	Стабильная доза МТ, ГК и НПВП № эрозий в кистях и стопах	РА по критериям ACR (1991) Неадекватный эффект (или токсичность) МТ, ЭТЦ, ИНФ или АДА	Недостаточный эффект МТ (7,5–25 мг/нед)	ФНО-Р Неадекватный эффект ингибиторов ФНОα Прием МТ	Неадекватный эффект ≥1 БПВП или ГИБП	≥3 эрозий в кистях или стопах, или IgM РФ, или АЦЦП	РА по критериям ACR (1991) Неадекватный эффект (или токсичность) МТ
Фоновая 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 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день) 4. АДА	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 10 мг 3. ПЛ (через 6 мес ТОФА 5 мг или 10 мг 2 раза в день)	1. ТОФА 5 мг 2. ТОФА 2 мг + МТ 3. АДА + МТ
Первичные конечные точки	ACR20 Средний индекс Sharp-van der Heijde HAQ DAS28-COЭ <2,6	ACR20 HAQ DAS28-COЭ <2,6	ACR20 HAQ DAS28-COЭ DAS28-COЭ <2,6	ACR20 HAQ DAS28-COЭ	ACR20 HAQ DAS28-COЭ <2,6	ACR70 Средний индекс Sharp-van der Heijde	ACR20 ACR50 SDAI

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, ГХ – гидроксихлорохин, ЭТЦ – этанерцепт, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, IgM РФ – IgM ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ПЛ – плацебо.

67–69]. По данным J.E. Pore и соавт. [69], среди 4967 пациентов, наблюдавшихся в рамках LITE-исследований, средняя продолжительность лечения составила 3,5 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%, из-за недостаточной эффективности (или потери эффекта) – у 7,1%. Риск прерывания лечения ассоциировался с коморбидными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия), отрицательными результатами определения РФ и АЦЦП и предшествующей резистентностью к ингибиторам ФНОα. Пациенты, достигшие ремиссии (или низкой активности) по индексу SDAI, смогли отменить МТ (11,6%) и ГК (22,2%) без обострения заболевания. Примечательно, что развитие обострения контролировалось при повторном назначении МТ и, в меньшей степени, ГК, что соответствует данным post hoc анализа РПКИ [70]. Кроме того, по данным другого post hoc анализа материалов 6 РПКИ фазы III, в которые было включено 3200 пациентов, получавших монотерапию ТОФА или ТОФА в комбинации с МТ, другие БПВП и/или ГК, не выявлено влияния сопутствующей терапии ГК на эффективность терапии ТОФА и прогрессирование деструкции суставов [71] и зависимости эффекта ТОФА от дозы МТ (<12,5 мг/нед, 12,5–17,5 мг/нед или >17,5 мг/нед) [72]. Эти данные представляют особый интерес для клинической практики, поскольку около трети пациентов не могут принимать МТ из-за развития НЛР или плохой переносимости [73, 74], а длительный прием ГК ассоциируется с развитием тяжелых НЛР и увеличением летальности [75, 76]. В связи с этим представляют интерес результаты РПКИ ORAL Shift [77–79] (фаза IIIb/IV), в которое было включено 694 пациента

с умеренно тяжелым / тяжелым РА, с неадекватным эффектом монотерапии МТ. Продолжительность исследования составила 48 нед, оно было разделено на две фазы. В течение первых 24 нед (фаза I) все пациенты получали ТОФА XR в дозе 11 мг в день (новая форма препарата с замедленным высвобождением) в комбинации с МТ. Ранее было показано, что ТОФА XR не уступает по эффективности и безопасности стандартному препарату ТОФА в дозе 5 мг [80–82]. В последующие 24 нед пациенты, достигшие низкой активности (n=530), были включены в РПКИ, в котором 264 пациентов получали монотерапию ТОФА XR, а 266 пациентов продолжили комбинированную терапию ТОФА и МТ. Первичными «конечными точками» были динамика индекса DAS28-COЭ и SDAI в течение 24–48 нед, а вторичными «конечными точками» – частота низкой активности заболевания и ремиссии, эффективность по ACR20/50/70, HAQ и SF-36. Установлено, что монотерапия ТОФА XR 11 мг/сут не уступает по эффективности комбинированной терапии ТОФА и МТ.

Важные результаты получены R.F. van Vollenhoven и соавт. [83], по данным которых (ретроспективный анализ исследований OPAL Start и ORAL Standard), пациенты, у которых не отмечалось значимой динамики индекса SDAI (≥6) или DAS28-COЭ (≥0) в течение первых 3 мес терапии ТОФА, имели низкие шансы достигнуть низкой активности заболевания через 6 мес. Сходные данные получены в отношении прогнозирования эффективности терапии метотрексатом (МТ) и ГИБП [84–88]. В другом исследовании было показано, что минимальное нарастание индекса эрозий RAMRIS (RA MRI Scoring system) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне лечения ТОФА в течение первых

Таблица 3 Эффективность ТОФА при РА, по данным РПКИ фазы III

Исследование	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	DAS28-CPB
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Резистентные к МТ или БПВП</i>							
ORAL Scan [42]	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 [48]	6	ТОФА 5 + БПВП (n=315)	52,1***	34***	13***	8,5***	–
		ТОФА 10 + БПВП (n=318)	56,6***	36***	16***	12,5***	–
		Пл + МТ (n=159)	30,8	12,5	3,1	2,6	–
<i>Резистентные к ингибиторам ФНОα</i>							
ORAL Step [45]	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
<i>Монотерапия</i>							
ORAL Solo [46]	3	ТОФА 5 (n=243)	59,8***	31,1***	15,4***	5,6	12,5*
		ТОФА 10 (n=245)	65,7***	36,8***	20,3***	8,7	17,0***
		Пл (n=122)	26,7	12,5	5,8	4,4	5,3
<i>Сравнение с АДА</i>							
ORAL Standard [44]	6	ТОФА 5 мг + МТ (n=204)	51,5***	37,0*	20,0*	6,2*	
		ТОФА 10 мг + МТ (n=201)	56,6***	36*	22,0*	12,5***	
		АДА + МТ (n=204)	47,2***	29*	10*	6,7*	
		Пл + МТ (n=108)	28,3	12	2,5	1,1	
ORAL Strategy [47]	6	ТОФА 5 мг (n=384)	65	38	18	10	21
		ТОФА 5 мг + МТ (n=376)	73	46	25	12	27
		АДА + МТ (n=386)	71	44	21	12	27
	12	ТОФА 5 мг (n=384)	62	39	21	11	23
		ТОФА 5 мг + МТ (n=376)	70	48	29	15	27
		АДА + МТ (n=386)	68	46	16	17	33

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,001.

1–3 мес (по сравнению с исходным), ассоциируются с менее выраженным рентгенологическим прогрессированием деструкции суставов через 12 мес [89]. Интересно, что динамика индексов RAMRIS синовита, остеоита, а также CDAI и DAS28-СОЭ в течение первых 1–3 мес не позволяли прогнозировать рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Эти данные имеют большое значение для оптимизации терапии РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat To Target) [90, 91].

Суммарный анализ 5 РПКИ фазы III позволил продемонстрировать более высокую эффективность (ACR20/50/70, ремиссия и низкая активность по DAS28-СОЭ, динамика SF-36) ТОФА (5 и 10 мг) у пациентов, серопозитивных по РФ/АЦЦП (или только АЦЦП), чем у РФ/АЦЦП-серонегативных пациентов (p<0,05) [92]. В рамках post hoc анализа материалов исследования ORAL Start было показано, что монотерапия ТОФА (5 мг) превосходит по эффективности монотерапию МТ как у пациентов с ранним РА (длительность <1 года), так и в более развернутой стадии заболевания (длительность >2 лет). При этом монотерапия ТОФА (5 мг) более эффективна при раннем, чем при развернутом РА, в то время как на фоне лечения более высокой дозой ТОФА (10 мг) различий в эффективности терапии не отмечено [93]. Post hoc анализ РПКИ Oral Strategy показал, что при раннем РА монотерапия ТОФА обладает сходной эффективностью (ACR50, ΔDAS28-СОЭ) с комбинированной терапией ТОФА и МТ, в то время как при развернутом РА комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия ТОФА (p<0,05). Интересно, что при раннем РА

комбинированная терапия ТОФА и МТ в целом не уступала по эффективности комбинированной терапии АДА и МТ [94]. Данные post hoc анализа 4 РПКИ (фаза II) и 5 РПКИ (фаза III) свидетельствуют о большей эффективности ТОФА у пациентов с наиболее высоким базальным уровнем СРБ, особенно у пациентов, резистентных к ГИБП [95].

Открытые исследования и регистры

РПКИ занимают центральное место в медицине, основанной на доказательствах [96–98], однако использование «жестких» критериев «включения» и «исключения» затрудняет генерализацию полученных данных на всю популяцию пациентов, наблюдаемых в клинической практике. Эта проблема получила название «брешь эффективности-результативности» (efficacy-effectiveness gap) [99], которая в определенной степени может быть преодолена материалами регистров пациентов, позволяющими составить более полное представление об истинном месте лекарственных препаратов [100–104], включая ТОФА [105], в реальной клинической практике.

По материалам Американской административной базы данных, в которую вошли 392 пациента, получавших терапию ТОФА, лечение этим препаратом чаще проводилось в виде монотерапии, чем ГИБП: АДА, ЭТЦ и абатацепт (АБЦ). При этом приверженность лечению и «выживаемость» терапии ТОФА и ГИБП были сходными [106, 107]. По материалам регистра CORRONA [108–110], среди пациентов (n=558), получавших ТОФА, у 61% имела место монотерапия, которая проводилась у 47; 58 и 63% пациентов в рамках «второй», «третьей» и «четвер-

той» линии терапии. Ингибиторы ФНО α (n=8041) назначались в виде монотерапии 31% пациентов (в рамках «второй», «третьей» и «четвертой» линии терапии – у 21; 36 и 42% пациентов соответственно). Эффективность (CDAI \leq 10) ингибиторов ФНО α была выше при проведении комбинированной терапии, чем монотерапии во «второй», но не в «третьей» и «четвертой» линиях. В то же время комбинированная терапия ТОФА и МТ не отличалась по эффективности от монотерапии во «второй» и «третьей» линиях терапии, а монотерапия ТОФА – от комбинированной терапии ингибиторами ФНО α в «третьей» и «четвертой» линиях терапии (33,6 и 37,5% соответственно). Пациенты, которым была инициирована терапия ТОФА, имели большую длительность заболевания и более высокую частоту назначения ГИБП в прошлом, чем пациенты, получавшие ГИБП.

По данным исследования, проведенного в Японии (n=113) [111], на фоне лечения ТОФА в комбинации с МТ клинический эффект (по CDAI50) отмечен у 57,5% пациентов и сохранялся в течение 6 мес. У пациентов, которые не «ответили» на лечение ТОФА (42,5%), чаще были развернута стадия болезни (68,6% против 38,5%; p=0,002), прием ГИБП в анамнезе (85,4% против 55,4%, p=0,001). Среднее число неэффективных ГИБП у «не ответивших» было в 2 раза больше (2,2), чем у «ответивших» (1,1; p<0,001). Сопутствующая терапия МТ проводилась реже у «не ответивших» (60,4%), чем у «ответивших» (81,5%) на лечение ТОФА (p=0,019). В целом, предшествующее применение ГИБП было «сильным» фактором риска отсутствия эффекта на терапию ТОФА [отношение шансов (ОШ) 4,48; p=0,002]. Примечательно, что комбинированная терапия ТОФА и МТ реже назначалась пациентам, получавшим в прошлом ГИБП (59,7%), чем не получавшим лечение этими препаратами (66,2% против 100%; p=0,002). Через 6 мес на фоне лечения ТОФА пациенты, получавшие в прошлом ГИБП, имели более высокую активность болезни, чем не получавшие эти препараты (CDAI 11,4 против 4,8; p=0,001), реже достигали «ответа» по CDAI50 (46,8% против 80,6%; p=0,001), CDAI70 (31,2% против 69,4%; p<0,001), CDAI 85 (22,1% против 52,8%; p=0,002), ремиссии (11,7% против 41,1%; p=0,001), чаще прерывали лечение ТОФА из-за потери эффективности (20,8% против 2,8%; p=0,011). По данным другого исследования, проведенного в Японии [112], в которое вошли 70 пациентов с РА, 68,6% получали лечение ТОФА в комбинации с МТ, и большинство в прошлом имели опыт лечения ГИБП. Через 6 мес 82,9% продолжали получать ТОФА, 7 (10%) прекратили прием ТОФА из-за отсутствия эффекта, а 4 (5,7%) – из-за развития НЛР. Лечение ТОФА характеризовалось быстрой и существенно положительной динамикой всех индексов активности независимо от сопутствующего применения МТ. Через 6 мес 25% достигли состояния ремиссии. Примечательно, что лечение ТОФА было эффективным у пациентов, у которых в прошлом наблюдалась резистентность к МАТ к ИЛ6-рецепторам (тоцилизумабу – ТЦЗ), хотя в меньшей степени, чем в общей группе пациентов.

По данным швейцарского регистра (Swiss Clinical Quality Management registry) [113], в который было включено более 2 тыс. пациентов, получавших ТОФА или ГИБП с различным механизмом действия, риск прерывания лечения был выше на фоне приема ингибиторов

ФНО α , чем ТОФА [отношение рисков (Hazard ratio – HR) 1,27; p=0,03]. Неэффективность терапии ТОФА ассоциировалась с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО в анамнезе и увеличением индекса массы тела (ИМТ), который не отличался от такового на фоне приема ГИБП с другим механизмом действия (HR 1,03; p=0,76). В связи с этим представляют интерес данные германского наблюдательного исследования RABBIT (Rheumatoid Arthritis: Observation of biologic therapy), по данным которого только ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м²), но не увеличение массы тела (ИМТ 25–30 кг/м²) ассоциируется со снижением эффективности ингибиторов JAK (ТОФА и БАРИ) [114].

Материалы применения ТОФА в Канаде [115] (программа поддержки пациентов – eXel support program; n=4276) свидетельствуют о том, что лечение ТОФА проводилось главным образом у пациентов с длительно текущим тяжелым РА (средняя продолжительность заболевания 13,4 года), которые в прошлом получали лечение несколькими ГИБП (в среднем три препарата) с недостаточным эффектом. В течение первого года лечения «выживаемость» терапии ТОФА составила 62,7%, а в течение второго года – 49,6%, что было несколько выше, чем в других исследованиях: 46,2% в течение 12 мес у пациентов, не получавших ранее ГИБП, и 42,6% – у пациентов, получавших ранее один ГИБП. Эффективность терапии была ниже у пациентов с резистентностью к одному и более ГИБП (p<0,001). По данным другого канадского регистра (RHUMADATA), отмечена сходная выживаемость терапии ТОФА независимо от сочетанного приема МТ [116]. В целом в течение 2 лет лечение ТОФА прекратили треть пациентов. Это ниже, чем по данным американского исследования, в котором среди 862 пациентов 44 и 57% прекратили лечение в течение 12 и 24 мес соответственно [117]. Среди 1226 (33,3%) из 3678 пациентам, которым лечение ТОФА было прекращено, у 35,7% пациентов это было связано с отсутствием эффекта, а у 26,9% пациентов – с развитием НЛР. У пациентов, не получавших ранее ГИБП, средняя продолжительность терапии составила более 730 дней, один ГИБП – 613 дней, два ГИБП – 667 дней, три и более ГИБП – 592 дня. Материалы регистра ORBI (Ontario Best Practice Research Initiative), в который был включен 131 пациент с РА (74% в прошлом получали ГИБП), 70 (53,4%) пациентов получали монотерапию ТОФА, а 61 пациент (46,6%) – комбинированную терапию ТОФА и МТ [118]. В целом по группе прекратили прием ТОФА 44 пациента (33,6%), средняя продолжительность лечения составила 31,3 мес. Общая «выживаемость» терапии ТОФА через 6, 12 и 24 мес составила 80,5; 63,1 и 53,5% соответственно. При этом 34% пациентов прекратили лечение ТОФА из-за отсутствия (или потери) эффекта, 50% – из-за развития НЛР и 16% – по другим причинам. Прерывание лечения по «любимым» причинам было недостоверно ниже в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ТОФА и МТ, чем монотерапию ТОФА, и не зависело от предшествующего применения ГИБП.

R.V. Mueller и соавт. [119] проводили лечение ТОФА у 144 пациентов (St. Gallen and Aarau Cohort), среди которых 84,9% получали в прошлом по крайней мере один ГИБП. На фоне лечения 62,9 и 50% пациентов достигли низкой активности или ремиссии в течение 319 и 645 дней

соответственно. В целом эффективность терапии была существенно выше у пациентов, не получавших ранее ГИБП. Так, низкая активность была достигнута у 100% пациентов, не получавших ГИБП, через 92 дня, а у 57% пациентов, получавших ГИБП, — через 434 дня ($p \leq 0,001$), а ремиссия — у 86,7% пациентов в среднем через 132 дня и у 44,1% пациентов через 434 дня ($p \leq 0,001$).

Представляют интерес результаты анализа большой когорты пациентов с РА ($n=21832$, US administrative data-based, 2012–2014), из которых 0,8% получали ТОФА, 24,7% — другие БПВП, 61,2% — ингибиторы ФНО α и 13,3% — ГИБП с другим механизмом действия [120]. В целом эффективность терапии отмечена у 15,4% пациентов, получавших ТОФА, у 11,1% пациентов — стандартные БПВП, у 18,6% пациентов — ингибиторы ФНО α и 19,8% — ГИБП с другим механизмом действия. Таким образом, ТОФА не уступает по эффективности ГИБП независимо от механизма их действия.

В израильский регистр пациентов с РА было включено 864 пациента, из которых 111 получали ТОФА, 242 — ЭТЦ, 99 — голимумаб (ГЛМ), 297 — ТЦЗ и 115 — АБЦ [121]. Обычно (64%) ТОФА назначали в качестве «третьей» или «четвертой» линии терапии. «Выживаемость» терапии ТОФА (HR=1,91) была ниже, чем ТЦЗ, во всех линиях терапии и сходной с другими ГИБП — ЭТЦ (HR=1,65), АБЦ (HR=1,89), ГЛМ (HR=1,56). Средняя длительность применения ТОФА (15,8 мес) не отличалась от таковой у ЭТЦ (26,4 мес), АБЦ (20,3 мес), ГЛМ (15,1 мес) в «первой» и «второй» линиях терапии ($p > 0,05$ во всех случаях). Отмечена связь между снижением «выживаемости» терапии ТОФА и его применением в более «продвинутых» линиях терапии, по сравнению с «ранним» назначением ($p < 0,05$). Возраст пациентов, длительность заболевания, ИМТ, курение и прием МТ не влияли на «выживаемость» терапии ТОФА.

В австралийский регистр (OPAL-QUIMI — Optimising Patients outcome in Australian rheumatology-Quality Use of Medicine Initiative) [122] вошли 1950 пациентов, из которых у 1300 была инициирована терапия ГИБП, а у 650 — ТОФА. Через 3 мес развитие ремиссии (DAS28-СОЭ $< 2,6$) наблюдалось в группе ГИБП у 49,1% пациентов и в группе ТОФА у 49,7% пациентов, а через 18 мес — у 52,4 и 57,8% пациентов соответственно. Через 18 мес ремиссия по СDAI/SDAI имела место у 29,2/29,0% и 30,9/30,5% пациентов соответственно. Средняя длительность терапии без потери эффекта в сравниваемых группах было сходной — 33,8 и 34,2 мес. Примечательно, что монотерапия ТОФА проводилась чаще (43,4%), чем монотерапия ГИБП (33,4%).

При анализе административной базы данных (US-based IBM MarketScan), в которую вошли 790 пациентов, были получены результаты, свидетельствующие о более высокой «выживаемости» терапии ($p=0,02$) при «переключении» с АДА на ТОФА ($n=287$), чем при «переключении» с АДА на ЭТЦ ($n=79$) [123]. В то же время достоверных различий по «выживаемости» терапии у пациентов, «переключенных» с ЭТЦ на ТОФА ($n=262$) и с ЭТЦ на АДА ($n=112$), не отмечено.

Особый интерес представляют исследования, касающиеся оптимизации терапии РА после достижения ремиссии, а именно — снижения дозы препаратов или отмены терапии [124, 125]. В одном наблюдательном исследова-

нии было показано, что у 37% (20 из 54) пациентов после отмены ТОФА не наблюдалось обострения заболевания [126], а по данным другого исследования, обострение заболевания после отмены ТОФА имело место у 85% (17 из 20) пациентов [127]. Представляют интерес материалы проспективного исследования, в которое вошли 100 пациентов с высокой/умеренной активностью РА, получавшие лечение ТОФА (5 мг 2 раза в день) [128]. В течение 1 года 68 пациентов достигли низкой активности, в течение следующего года наблюдения вероятность сохранения ремиссии после прекращения лечения ТОФА составила 32%, в том числе у 66% пациентов, снизивших дозу ТОФА, и у 94% продолжавших прием ТОФА в стандартной дозе. Важно, что повторное назначение ТОФА привело к быстрому развитию ремиссии у 93% пациентов, у которых была отмена терапии ТОФА, и у 100% пациентов, у которых развитие обострения имело место при снижении дозы ТОФА. Примечательно, что, по данным наблюдательного исследования, временная отмена ТОФА не приводила к снижению эффективности последующей терапии ТОФА [129]. Сходные данные получены в исследовании, в котором показано, что низкая активность (или ремиссия) сохраняется на фоне снижения дозы другого ингибитора JAK — БАРИ — у 67% пациентов в течение 48 нед [130].

Нежелательные лекарственные реакции и переносимость

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. К ним относятся назофарингит [37–39, 45, 47, 48, 65], инфекция верхних дыхательных путей [37–39, 46, 47, 65], мочевиная инфекция [37–39, 45, 47], бронхит [37, 45]. К другим частым НЛР относятся поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [37, 38, 42, 49], включая диарею [37, 45, 46], тошноту [37–39, 47], неврологические симптомы [38], в том числе головные боли [37, 38, 40, 45, 46], головокружение [37], ухудшение лабораторных показателей [37, 38, 42, 46, 47]. Хотя подавляющее большинство НЛР независимо от дозы ТОФА были легкими или умеренно тяжелыми, описано развитие тяжелых оппортунистических инфекций (герпетическая и цитомегаловирусные инфекции, туберкулез) [43, 46, 48, 49], злокачественных новообразований [37, 47, 49], кардиоваскулярных осложнений [37, 46], перфорации ЖКТ [37]. 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 популяцией [131].

Оценка истинной частоты НЛР и переносимости лечения ТОФА основывается на данных суммарного анализа РПКИ фазы III [132] и нескольких LTE-исследований [65, 67, 68], в которые вошли 6194 пациента, получавший ТОФА (дозы 5 и 10 мг 2 раза в день) в виде монотерапии или комбинированной терапии с МТ и другими БПВП, в среднем 3,13 года. В целом, лечение ТОФА характеризовалось хорошей переносимостью, сходной с тако-

вой на фоне лечения ГИБП [133, 134]. Частота НЛР составила 136,9 пациента/100 пациентов-годы (ПГ), отмечены в связи с НЛР – 7,5 пациента/100 ПГ, а тяжелых НР – 9,4 пациента/100 ПГ [67]. Частота инфекционных осложнений составила 43,8 пациента/100 ПГ, в том числе 48,9 пациента/100 ПГ на фоне монотерапии ТОФА и 41,0 пациента/100 ПГ на фоне комбинированной терапии, частота тяжелых инфекций – 2,4 пациента/100 ПГ. Наиболее частыми тяжелыми инфекционными осложнениями были пневмония, герпетическая инфекция, целлюлит, гастроэнтерит и дивертикулит, факторами риска которых были прием ГК, высокий исходный индекс НАQ, лимфопения (<500 клеток/ мм^3), пожилой возраст, применение ТОФА во «второй» и «третьей» линиях терапии, а также принадлежность к азиатской популяции [67]. Частота герпетической инфекции составила 3,9 пациента/100 ПГ, активного туберкулеза – 0,2 пациента/100 ПГ. Особенно высокая частота герпетической инфекции отмечена в азиатской популяции и у пациентов с длительно текущим РА, которые получали лечение двумя и более ГИБП и ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут.

В целом, частота герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА примерно в 2 раза выше, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО α , АБЦ и РТМ [133].

Кардиоваскулярные осложнения на фоне лечения ТОФА развиваются редко [135–137]. Частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Cardiovascular Events – MAGE) составляет 0,2–0,7/100 ПГ. Нередко наблюдается увеличение концентрации липидов, которые, однако, не обладают «атерогенной» активностью [138], и их уровень хорошо контролируется статинами [139]. Более того, имеются данные о положительной динамике атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина комплекса интима–медиа) на фоне лечения ТОФА, коррелирующее со снижением воспалительной активности РА [140] и улучшением антиоксидантных (параоксоназа) свойств липопротеидов высокой плотности в крови пациентов [141].

Клинически значимое снижение концентрации гемоглобина (≤ 7 г/л) наблюдается редко (менее чем у 2% пациентов) [142]. Нейтропения (<1000 клеток/ мм^3) и лимфопения (<500 клеток/ мм^3) регистрируются только у 1,3% пациентов и 0,08% пациентов соответственно. Развитие абсолютной лимфопении (<750 клеток/ мм^3) ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений.

Частота злокачественных новообразований, таких как рак легкого (0,2 пациента/100 ПГ), рак молочной железы (0,2 пациента/100 ПГ), лимфомы (0,1 пациента/100 ПГ) [143], меланомы (0,6 пациента/100 ПГ), соответствует популяционной частоте злокачественных образований при РА.

Перфорация ЖКТ составляет 0,11 пациента/100 ПГ и ассоциируется с приемом НПВП и ГК или дивертикулитом, что соответствует факторам риска развития этих осложнений в общей популяции пациентов с РА [144].

Увеличение концентрации печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ – и аланинаминотрансфераза – АЛТ), >3 границ нормы наблюдается у 5,7 и 3,3% пациентов соответственно [6].

Следует особо подчеркнуть, что частота тяжелых НЛР, отмен терапии вследствие НЛР, тяжелых инфекционных осложнений и герпетической инфекции была выше

у пациентов, получавших ТОФА в сочетании с ГК [132, 145–147]. Примечательно, что сопутствующая терапия МТ не увеличивала риск развития герпетической инфекции на фоне лечения ТОФА [147].

Данные крупного наблюдательного исследования свидетельствуют о сходной частоте венозных тромбозов у пациентов, получавших ТОФА и ингибиторы ФНО α ($<1/100$ ПГ) [148]. В то же время имеются данные об увеличении частоты этого осложнения на фоне лечения другим ингибитором JAK – БАРИ [149]. Следует подчеркнуть, что развитие РА ассоциируется с более чем с двукратным увеличением риска венозных тромбозов [150]. Тем не менее наличие риска венозных тромбозов следует рассматривать как относительное противопоказание для назначения ингибиторов JAK в высоких дозах, в том числе ТОФА (10 мг 2 раза в день).

ТОФА (как и другие ингибиторы JAK) может проходить через плаценту, поэтому применение этого препарата у женщин должно проводиться на фоне эффективной контрацепции. Хотя предварительные данные указывают на отсутствие нарастания риска патологии плода [151], применение ТОФА на фоне беременности противопоказано.

Данные метаанализов

Эффективность и приемлемая безопасность ТОФА, сравнимая с ГИБП, подтверждена в серии метаанализов [152–162]. В нескольких метаанализах Cochrane оценивались эффективность (ACR50, динамика НАQ, частота ремиссии, рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов) и безопасность комбинированной терапии ГИБП и ТОФА и монотерапии этими препаратами у пациентов с недостаточным эффектом МТ или других БПВП и ГИБП. Установлено, что у пациентов с недостаточным эффектом терапии МТ или другими БПВП (79 РКИ; $n=32874$) клиническая эффективность и отрицательная динамика рентгенологического прогрессирования деструкции суставов комбинированной терапии ГИБП или ТОФА были достоверно лучше, чем в контроле [155]. Сходные данные получены при анализе монотерапии ГИБП и ТОФА (41 РПКИ; $n=14\,049$) [156] у пациентов, не леченных МТ (19 РКИ; $n=6485$) [157], и у пациентов, резистентных к ГИБП [158], однако преимущества ГИБП и ТОФА по сравнению с контролем в отношении влияния на прогрессирование деструкции суставов не выявлены. При сравнительном анализе 45 РКИ, в которые вошли пациенты, получавшие монотерапию ТОФА, или комбинированную терапию ТОФА и МТ (или БПВП), или ГИБП, достоверных различий в сравниваемых терапевтических группах отмечено не было [159]. Во всех метаанализах не отмечено достоверных различий по частоте НЛР в группах, получавших ТОФА, ГИБП, и в группах контроля. При сравнении ТОФА и других ингибиторов JAK существенных различий, касающихся эффективности терапии (табл. 4), не выявлено [163–175].

Рекомендации

Результаты РКИ фазы II–III послужили основанием для регистрации ТОФА для лечения умеренно тяжело го или тяжелого РА при недостаточной эффективности (или непереносимости) МТ [176]. Рекомендуемая доза ТОФА составляет 5 мг 2 раза в день (или 11 мг 1 раз в день

Таблица 4 Эффективность ТОФА, БАРИ и УПА по данным РПКИ фазы II–III

Исследование	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	DAS28-CPB
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Резистентные к МТ или БПВП</i>							
ТОФА							
ORAL Scan [42]	6	ТОФА 5 мг	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***
Стабильная доза МТ		ТОФА 10 мг	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***
(n=797)		ПЛ	25,3	8,4	1,3	1,6	3,1
ORAL Sync [48]	6	ТОФА 5 мг	52,1***	34***	13***	8,5***	
Стабильная доза БПВП		ТОФА 10 мг	56,6***	36***	16***	12,5***	
(n=792)		ПЛ	30,8	12,5	3,1	2,6	
БАРИ							
RA-BUILD [166]	3	БАРИ 2 мг	66***	34***	18***	26***	36***
Стабильная доза БПВП		БАРИ 4 мг	62***	33***	18***	26***	39***
(n=684)		ПЛ	39	13	3	9	17
УПА							
BALANCE II [170]		УПА 3 мг	62	38*	22*	36*	48**
Стабильная доза МТ		УПА 6 мг	68*	46**	28**	36*	52***
(n=300)		УПА 12 мг	80***	50***	16	34*	46**
		УПА 18 мг	64	40*	26**	40**	46**
		УПА 24 мг	76**	39*	22*	22	41*
		ПЛ	46	18	6	14	20
SELECT-NEXT [171]	3	УПА 15 мг	64***	38***	21***	31***	48***
Стабильная доза БПВП		УПА 30 мг	66***	43***	27***	28***	48***
(n=661)		ПЛ					
<i>Резистентные к ингибиторам ФНОα</i>							
ТОФА							
ORAL Step [45]	3	ТОФА 5 мг	41,7***	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*
Стабильная доза МТ		ТОФА 10 мг	48,1***	27,8***	10,5***	8,8*	20,8***
(n=399)		ПЛ	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0
БАРИ							
RA-BEACON [167]	3	БАРИ 2 мг	49***	20**	13***	11*	24*
Стабильная доза МТ		БАРИ 4 мг	55***	28***	11**	16***	31***
(n=527)		ПЛ	27	8	2	4	9
	6	БАРИ 2 мг	45***	23*	13***	11***	20*
		БАРИ 4 мг	46***	29***	17***	22***	33***
		ПЛ	27	8	2	4	9
УПА							
BALANCE I [172]	3	УПА 3 мг	53*	24	13	24	33
Стабильная доза МТ		УПА 6 мг	58**	36*	26**	26	36
(n=276)		УПА 12 мг	71***	42**	22**	33*	49**
		УПА 18 мг	67***	38**	22**	27	42
		ПЛ	34	16	4	13	25
SELECT-BEYOND [173]	3	УПА 15 мг	65***	34***	12	–	43***
Стабильная доза МТ		УПА 30 мг	56***	36***	23***	–	42***
(n=499)		ПЛ	28	12	11	–	14
<i>Монотерапия</i>							
ТОФА							
ORAL Solo [46]	3	ТОФА 5 (n=243)	59,8***	31,1***	15,4***	5,6	12,5*
		ТОФА 10 (n=245)	65,7***	36,8***	20,3***	8,7	17,0***
		ПЛ (n=122)	26,7	12,5	5,8	4,4	5,3
БАРИ							
RA-BEGIN [168]	6	БАРИ 4 мг	77**	60**	42***	40***	57***
(n=588)		БАРИ 4 мг + МТ	78***	63***	40***	49***	63***
		МТ	62	43	21	24	38
	12	БАРИ 4 мг	73*	57*	42*	44***	57***
		БАРИ 4 мг + МТ	73*	62*	46*	49***	63***
	МТ						
УПА							
SELECT-EARLY [174]	3	УПА 15 мг	74***	52***	33***	36***	53***
(n=945)		УПА 30 мг	77***	56***	37***	41***	55***
		МТ	54	28	14	13	28
	12	УПА 15 мг	74***	63***	51***	49***	60***
		УПА 30 мг	75***	68***	53***	53***	66***
		МТ	57	43	29	29	39

Продолжение табл. 4

Исследование	Длительность, мес	Терапия	Эффект по ACR, %			DAS28-CPB	DAS28-CPB
			ACR20	ACR50	ACR70	<2,6, %	<3,2, %
<i>Сравнение с АДА</i>							
ТОФА							
ORAL Standard [44] Стабильная доза МТ (n=717)	6	ТОФА 5 мг	51,5***	37,0*	20,0*	6,2*	
		ТОФА 10 мг	56,6***	36*	22,0*	12,5***	
		АДА 40 мг	47,2***	29*	10*	6,7*	
		ПЛ	28,3	12	2,5	1,1	
ORAL Strategy [47] (n=1146)	6	ТОФА 5 мг	65	38	18	10	21
		ТОФА 5 мг + МТ	73	46	25	12	27
		АДА 40 мг + МТ	71	44	21	12	27
	12	ТОФА 5 мг	62	39	21	11	23
		ТОФА 5 мг + МТ	70	48	29	15	27
		АДА 40 мг + МТ	68	46	16	17	33
БАРИ							
RA-BEAM [169] Стабильная доза МТ (n=1307)	3	БАРИ 4 мг	70***	45***	19***	24***	44***
		АДА 40 мг	61***	35***	13***	19***	35***
	6	ПЛ	40	17	5	4	14
		БАРИ 4 мг	74***	51***	30***	34***	52***
		АДА 40 мг	66***	45***	22***	32***	48***
		ПЛ	37	19	8	8	19
		УПА					
SELECT-COMPARE [175] Стабильная доза МТ (n=1629)	3	УПА 15 мг	71***	45***	25***	29***	40***
		АДА 40 МГ	63	29	14	18	29
		ПЛ	36	15	5	6	14
	6	УПА 25 мг	67***	54***	35***	41***	55***
		АДА 40 мг	57	42	23	27	38
		ПЛ	36	21	10	9	18

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,001; **** – p<0,0001.

для формы препарата с пролонгированным действием). Если в течение первых 3 мес терапии ТОФА достигнут умеренный эффект (снижение индекса DAS28 >1,2 балла от исходного по критериям EULAR), лечение следует продолжить в течение следующих 3 мес и при отсутствии эффекта отменить. При оценке эффективности ТОФА следует иметь в виду, что частота достижения ремиссии существенно выше при использовании индекса DAS28-CPB, чем других индексов, применяемых для мониторинга активности заболевания в процессе фармакотерапии [177].

До начала терапии все пациенты должны быть скринированы на наличие латентной туберкулезной инфекции. Противопоказаниями для назначения ТОФА (или прерывания лечения) являются снижение гемоглобина <80 г/л, абсолютного числа лимфоцитов

<0,5 • 10⁹/л, или нейтрофилов <1,0 • 10⁹/л, 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) корректировки дозы ТОФА не требуется, в то время как у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью доза ТОФА не должна превышать 5 мг в день. Пожилой возраст пациентов (старше 65 лет) не приводит к увеличению риска НЛР, хотя данные, касающиеся пациентов старше 75 лет, немногочисленны. Ожирение (ИМТ >30 мг/м²), но не избыточная масса тела (ИМТ 25–30 мг/м²), ассоциируется со снижением эффективности ТОФА [178], но в меньшей степени, чем ингибиторов ФНОα [179]. Поскольку на фоне лечения ТОФА (в первую очередь высокой дозы

Таблица 5 Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [180]

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

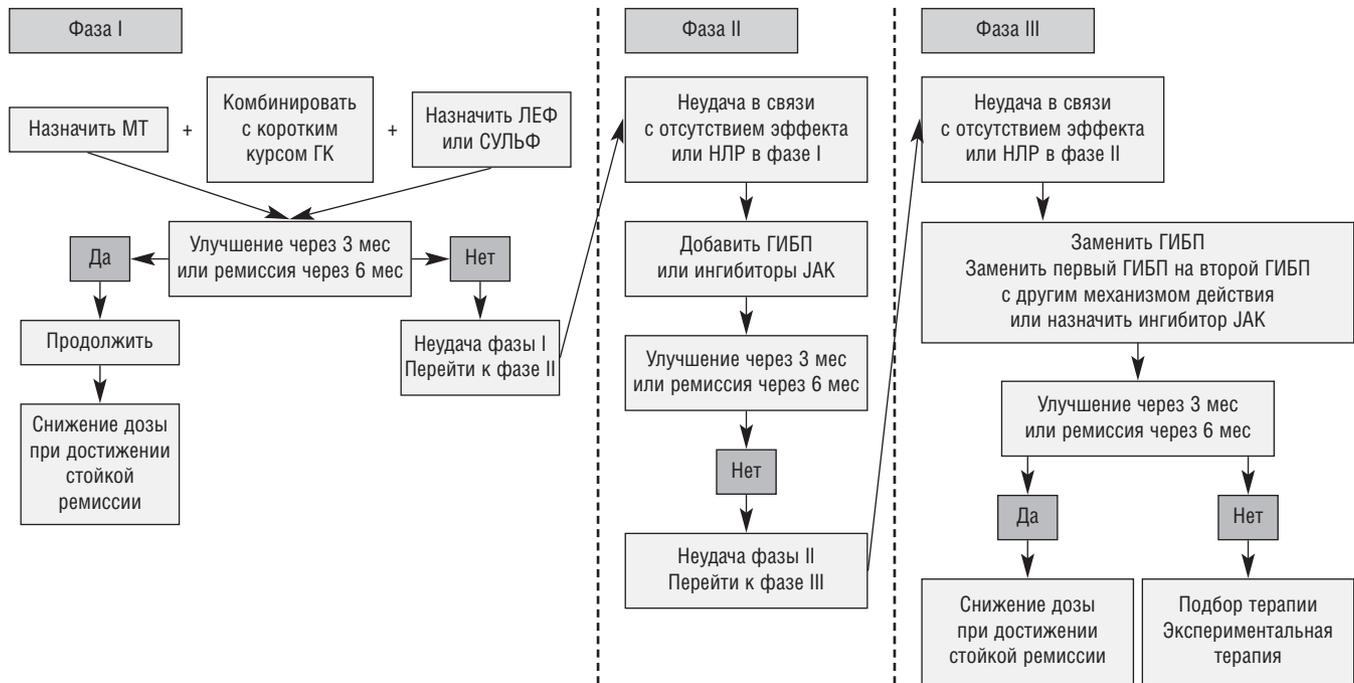


Рис. 2. Алгоритм терапии РА. ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин

10 мг 2 раза в день) нельзя исключить увеличение риска тромбоза глубоких вен голени и сосудов легких, согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМА), 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. 5 [180].

Вакцинацию живыми вакцинами рекомендуется проводить не менее чем за 2–4 нед до назначения препарата. Имеются данные об эффективности живой вакцины против герпеса [181] у пациентов с РА, которым в последующем назначался ТОФА. Поскольку ТОФА ослабляет эффекты вакцинации (особенно пневмококковой) [182], ее предпочтительнее проводить до назначения терапии. Поскольку ТОФА имеет короткий период полужизни, отменять препарат можно за 7 дней до планируемого хирургического вмешательства [183], что значительно меньше, чем при лечении ГИБП. В отличие от ингибиторов ФНО α , тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класс III/IV) не является противопоказанием для лечения ТОФА.

В рамках международных рекомендаций ТОФА рассматривался как препарат «третьей» линии, при неэффективности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия [17]. В настоящее время ТОФА (как и другие ингибиторы JAK) начинают занимать все более прочное место в лечении РА, в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» и, наряду с ГИБП, рассматриваются как препараты «второй» линии при недостаточной эффективности БПВП, у пациентов, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [16] (рис. 2).

При выборе ТОФА в качестве препарата «второго» или «третьего» ряда при РА следует иметь в виду удобный пероральный прием (в отличие от ГИБП, которые применяются в виде парентеральных инъекций), быстрое развитие анальгетического эффекта, высокую эффективность монотерапии, что имеет особое значение для лечения пациентов, имеющих противопоказания (или непереносимость) для применения МТ [73, 74]. Следует подчеркнуть, что МТ также обладает способностью ингибировать JAK [184], т. е. проявляет «частично перекрещивающийся» механизм действия с ингибиторами JAK, что предоставляет теоретические обоснования эффективности монотерапии этими препаратами. Следует обратить внимание на низкую частоту инфекционных осложнений (в том числе реактивацию 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 о его эффективности у пациентов с широким спектром аутоиммунных и аллергических заболеваний [4, 13, 14], риск развития некоторых из которых существенно выше при РА, по сравнению с популяционным [185, 186]. Не вызывает сомнения, что ТОФА займет достойное место в арсенале фармакотерапии РА, а его применение при лечении этого заболевания будет неуклонно возрастать.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
2. Насонов ЕЛ. 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.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
3. 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(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
4. Насонов ЕЛ, Лила АМ. 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.).] doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
5. Насонов ЕЛ. 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.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
6. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017 Dec;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
7. Berekmeri A, Mahmood F, Wittmann M, Helliwell P. Tofacitinib for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):719-30. doi: 10.1080/1744666X.2018
8. Ly K, Beck KM, Smith MP, et al. Tofacitinib in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:97-107. doi: 10.2147/PTT.S161453
9. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019 May 16;12:1756284819848631. doi: 10.1177/1756284819848631
10. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2019;91(2):101-8 [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. Place of tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2019;91(2):101-8 (In Russ.).] doi: 10.26442/004036602019;2
11. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019 Oct 9;10:2342. doi: 10.3389/fimmu.2019.02342
12. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep 11:102390. doi: 10.1016/j.autrev.2019.10
13. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333
14. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Seve P, Jamilloux Y. Inhibition of JAK/STAT signaling in rheumatologic disorders: The expanding spectrum. *Joint Bone Spine.* 2019 Sep 12. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.09.005
15. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
16. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
17. 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):1-26. doi: 10.1002/art.39480
18. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 Mar;86(2):135-50. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.10.002
19. Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:685-713. doi: 10.1111/1756-185X.12754
20. Cardiel MH, Diaz-Borjon A, Vazquez del Mercado Espinosa M, et al. Mexican College of Rheumatology Update of the Mexican College of Rheumatology guidelines for the pharmacologic treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin.* 2014;10:227-40. doi: 10.1016/j.reuma.2013.10.006
21. Mota LMHD, Kakehasi AM, Gomedes APM, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2018 May 24;58(1):2. doi: 10.1186/s42358-018-0005-0
22. Ataman S, Sunar I, Yilmaz G, et al. Turkish League Against Rheumatism (TLAR) Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis: 2018 Update Under Guidance of Current Recommendations. *Arch Rheumatol.* 2018 Jul 9;33(3):251-71. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6911
23. Ho CTK, Mok CC, Cheung TT, et al. Hong Kong Society of Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2019 Sep 4. doi: 10.1007/s10067-019-04761-5
24. Alhajeri H, Abutiban F, Al-Adsani W, et al. Kuwait association of rheumatology 2018 treatment recommendations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2019 Sep;39(9):1483-97. doi: 10.1007/s00296-019-04372-y
25. Cardiel MH, Carrillo S, Perez M, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Rheumatol Clin.* 2019 May 15. doi: 10.1016/j.reuma.2019.04.002
26. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.).]
27. 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 Care Res (Hoboken).* 2019;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789
28. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18(4):374-84. doi: 10.1038/ni.3691
29. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
30. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):953-62. doi: 10.1093/rheumatology/key339. Erratum in: *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 1;58(6):1122.
31. Dowty ME, Lin TH, Jesson MI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect.* 2019;7(6):e00537. doi: 10.1002/prp2.537

32. Cohen S, Zwillich SH, Chow L, et al. Co-administration of JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:143-51. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03570.x
33. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018
34. Ghoreshi K, Jesson M, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immunity responses by tofacitinib. *J Immunol*. 2011;186:4234-43. doi: 10.4049/jimmunol.1003668
35. 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.
36. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167
37. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):617-29. doi: 10.1002/art.33383
38. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905. doi: 10.1002/art.24567
39. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background MTX in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81. doi: 10.1002/art.33419
40. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al. Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with MTX in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:1150-8. doi: 10.1002/acr.20494
41. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, Phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25:514-21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875
42. 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. doi: 10.1002/art.37816
43. Van der Heijde D, Strand V, Tanaka Y, et al. ORAL Scan Investigators. Tofacitinib in Combination With Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Outcomes From a Twenty-Four-Month, Phase III Study. *Arthritis Rheum*. 2019;71(6):878-91. doi: 10.1002/art.40803
44. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1112072
45. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X
46. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1109071
47. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
48. 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. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006
49. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus MTX in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476
50. Genovese MC, van Vollenhoven RF, Wilkinson B, et al. Switching from adalimumab to tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:145. doi: 10.1186/s13075-016-1049-3
51. Gossec L, Dougados M, Dixon W. Patient-reported outcomes as endpoints in clinical trials in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000019. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000019
52. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):935-47. doi: 10.1007/s00296-018-4005-5
53. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S32-40.
54. Rendas-Baum R, Bayliss M, Kosinski M, et al. Measuring the effect of therapy in rheumatoid arthritis clinical trials from the patient's perspective. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1391-403. doi: 10.1185/03007995.2014.896328
55. Matcham F, Scott IC, Rayner L, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
56. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1031-41. doi: 10.1093/rheumatology/kev442
57. Strand V, Kremer JM, Gruben D, et al. Tofacitinib in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:592-8. doi: 10.1002/acr.23004
58. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:475-83. doi: 10.1002/acr.22453
59. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2:e000308. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000308
60. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:307. doi: 10.1186/s13075-015-0825-9
61. Strand V, Mysler E, Moots RJ, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD Open*. 2019;5(2):e001040. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001040
62. Strand V, Kavanaugh A, Kivitz AJ, et al. Long-Term Radiographic and Patient-Reported Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib: ORAL Start and ORAL Scan Post-hoc Analyses. *Rheumatol Ther*. 2018;5(2):341-53. doi: 10.1007/s40744-018-0113-7
63. Choy EH. Effect of biologics and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs on fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58 Suppl 5:v51-v55. doi: 10.1093/rheumatology/kez389
64. Citera G, Jain R, Irazoque F, et al. Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and Indicative of Depression And/or Anxiety: A Post Hoc Analysis of Phase 3 and Phase 3b/4 Clinical Trials [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2019; 71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/tofacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-and-indicative-of-depression-and-or-anxiety-a-post-hoc-analysis-of-phase-3-and-phase-3b-4-clinical-trials/>

65. 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. doi: 10.3899/jrheum.130683
66. 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. doi: 10.1186/s13075-016-0932-2
67. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210457
68. 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. doi: 10.1186/s13075-019-1866-2
69. 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. doi: 10.1002/acr2/1010
70. 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. doi: 10.1007/s40744-018-0093-7
71. 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 Posthoc Analysis of Data from 6 Phase III Studies. *J Rheumatol*. 2018;45(2):177-87. doi: 10.3899/jrheum.170486
72. 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. doi: 10.1007/s10067-016-3436-1
73. 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. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2
74. Doria A, Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862-71.
75. Luis 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. doi: 10.1080/14740338.2019.1615052
76. Petta I, Peene I, Elewaut D, et al. Risks and benefits of corticosteroids in arthritic diseases in the clinic. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:112-25. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.009
77. 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 Aug 06. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30005-0
78. 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 Rheum*. 2019;71 Suppl 10.
79. 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 Rheum*. 2019; 71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/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/>
80. Lamba M, Wang R, Fletcher T, et al. Extended-release once-daily formulation of tofacitinib: evaluation of pharmacokinetics compared with immediate-release tofacitinib and impact of food. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:1362-71. doi: 10.1002/jcph.734
81. Lamba M, Hutmacher MM, Furst DE, et al. Model-informed development and registration of a once-daily regimen of extended-release tofacitinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:745-53. doi: 10.1002/cpt.576
82. 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. doi: 10.1093/rheumatology/key250
83. 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. doi: 10.1002/acr.23585
84. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1479-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208324
85. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226-35. doi: 10.1002/art.22943
86. Van der Heijde D, Keystone EC, Curtis JR, et al. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial. *J Rheumatol*. 2012;39:1326-33. doi: 10.3899/jrheum.111171
87. Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, et al. Rapid improvement of clinical disease activity index (CDAI) at 3 months predicts a preferable CDAI outcome at 1 year in active rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: results from an observational investigation of daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:808-12.
88. 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. doi: 10.1136/rmdopen-2018-0007
89. Conaghan PG, Ostergaard M, Troum O, et al. Very early MRI responses to therapy as a predictor of later radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):214. doi: 10.1186/s13075-019-2000-1
90. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
91. Van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):180-6. doi: 10.1038/s41584-019-0170-5
92. 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. doi: 10.1136/rmdopen-2018-0007
93. Fleischmann RM, Huizinga TW, Kavanaugh AF, et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2:e000262. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000262
94. 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 Rheum*. 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-tofacitinib-monotherapy-tofacitinib-with-methotrexate-and-adalimumab-with-methotrexate-in-patients-with-early-e2%89%a4-2-years-vs-established-2-years-rheumatoid-arthritis-a-p/>

95. Schwartzman S, van Vollenoven R, Matsumoto A, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis by baseline-C-reactive proteins levels and erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2018. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.2676
96. Favalli EG, Bugatti S, Biggoggero M, Caporali R. Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs. *Biomed Res Int.* 2014;2014:831603. doi: 10.1155/2014/831603
97. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):183-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.5
98. 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.
99. 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. doi: 10.1038/nrd3501
100. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. 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, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry Data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
101. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):503-10. doi: 10.1038/nrrheum.2017.81
102. Finckh A, Courvoisier D. Lessons learned from rheumatoid arthritis registries. *Joint Bone Spine.* 2018 May;85(3):271-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.005
103. Pombo-Suarez M, Gomez-Reino J. The role of registries in the treatment of rheumatoid arthritis with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Pharmacol Res.* 2019 Oct;148:104410. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104410
104. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Oct 1;57 (57 Suppl 7):vii54-vii58. doi: 10.1093/rheumatology/key109
105. Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:485-95.
106. 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. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.12.1457
107. 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 Rheum.* 2017;69(S10):abstract 2831.
108. Reed GW, Gerber RA, Shan Y, et al. Real-World Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Tumor Necrosis Factor Inhibitors as Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2019 Nov 9. doi: 10.1007/s40744-019-00177-4
109. Kavanaugh A, Reed GW, Saunders KC, et al. Clinical characteristics of RA patients newly prescribed tofacitinib citrate (tofacitinib) in the United States after food and drug administration approval: results from the CORRONA US rheumatoid arthritis registry. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1041. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1760
110. Kavanaugh AF, Geier J, Bingham CI, et al. Real world results from a post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3 year results from an ongoing US- based rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Rheum.* 2016;68(S10):abstract 2595.
111. 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. doi: 10.2169/internalmedicine.9341-17
112. Iwamoto N, Tsuji S, Tanakatani 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. doi: 10.1371/journal.pone.0177057
113. Finckh A, Herzog L, Scherer A. Drug retention of tofacitinib versus biologic antirheumatic agents in rheumatoid arthritis: observational data from the Swiss SCQM registry. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 Suppl. 2:267. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6804
114. Meissner 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:abstract 1518.
115. 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. doi: 10.1093/rheumatology/kez324
116. Choquette D, Bessette L, Brown J, et al. Tofacitinib show similar retention when used with and without methotrexate. Analysis from Rhumadata® Clinical Database and Registry. *Arthritis Rheum.* 2018;70 Suppl 10:abstract 1531.
117. Marshall AC, Bowen K, Starner CI, Gleason PP. Tofacitinib (Xeljanz) utilization patterns and persistency among 4.4 million continuously enrolled commercially insured members over 4 years. *AMCP Nexus.* 2016; Poster 18349.
118. Movahedi M, Cesta A, Li X, et al. Other OBRI Investigators A. Time to Discontinuation of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Patients with and Without Methotrexate: Results from a Rheumatoid Arthritis Cohort [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/time-to-discontinuation-of-tofacitinib-in-rheumatoid-arthritis-patients-with-and-without-methotrexate-results-from-a-rheumatoid-arthritis-cohort/>
119. Mueller RB, Hasler C, Popp F, et al. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Analysis of Real-World Data from the St. Gallen and Aarau Cohorts. *J Clin Med.* 2019;8(10). doi: 10.3390/jcm8101548
120. Machado MAA, Moura CS, Guerra SF, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):60. doi: 10.1186/s13075-018-1539-6
121. Croiteru A, Lidar M, Reitblat T, et al. Real Life Retention of Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/real-life-retention-of-tofacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>
122. 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 Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/evaluation-of-effectiveness-and-usage-patterns-of-tofacitinib-in-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-australia-an-analysis-from-the-opal-qumi-real-world-dataset/>
123. Harnett J, Smith T, Woolcott J, et al. Impact of TNF Inhibitor Cycling with Adalimumab and Etanercept vs Switching to Tofacitinib [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2019;71 Suppl 10. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-tnf-inhibitor-cycling-with-adalimumab-and-etanercept-vs-switching-to-tofacitinib/>

124. Stamp LK, Chan SJ, Marra C, et al. Tapering biologic therapy for people with rheumatoid arthritis in remission: A review of patient perspectives and associated clinical evidence. *Musculoskeletal Care*. 2019;17(3):161-9. doi: 10.1002/msc.1404
125. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209201
126. 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. doi: 10.1093/rheumatology/kex068
127. Perez-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. doi: 10.1007/s00296-017-3910-3
128. 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
129. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3755
130. Takeuchi T, Genovese MC, Hararoui 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213271
131. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):323-30. doi: 10.1097/BOR.0000000000000389
132. 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. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.006
133. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):320. doi: 10.1038/nrrheum.2017.51
134. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58 Suppl 1:i34-i42. doi: 10.1093/rheumatology/key287
135. Charles-Schoeman C, DeMasi R, Valdez H, et al. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71(9):1450-9. doi: 10.1002/art.40911
136. 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(8):1048-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214846
137. 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. doi: 10.1007/s40264-017-0628-9
138. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):616-25. doi: 10.1002/art.38974
139. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):124-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-2024
140. Kume K, Amano K, Yamada S, et al. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2079-85. doi: 10.1007/s00296-017-3844-9
141. Luisse A, Pierini F, Gandino I, et al. Effect of tofacitinib on the quality profile of high density lipoproteins molecules in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;71 Suppl 10:abstract 1415.
142. 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. doi: 10.1093/rheumatology/kew329
143. Mariette X, Chen C, Biswas P, et al. Lymphoma in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical development program. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017. doi: 10.1002/acr.23421
144. 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. doi: 10.1002/acr.21764
145. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207178
146. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheum*. 2017;69(10):1960-8. doi: 10.1002/art.40189
147. Curtis JR, Xie F, Bernatsky S, et al. Herpes zoster in tofacitinib users with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Rheum*. 2019;70 Suppl 10:abstract 665.
148. 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 Rheum*. 2019;71(6):892-900. doi: 10.1002/art.40798
149. Weinblatt MTP, Burmester GR, Witt S, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum. (Hoboken, NJ)*. 2017;69 Suppl 10.
150. 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. doi: 10.1002/acr.22039
151. Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39(8):755-62. doi: 10.1007/s40264-016-0431-z
152. He Y, Wong AYS, Chan EW, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:298. doi: 10.1186/1471-2474-14-298
153. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:332. doi: 10.1186/147-2474-14-332
154. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1414-24. doi: 10.1007/s10067-013-2329-9
155. 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 May 13;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012183
156. 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 Nov 17;11:CD012437. doi: 10.1002/14651858.CD012437

157. 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. doi: 10.1002/14651858.CD012657
158. 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. doi: 10.1002/14651858.CD012591
159. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249. doi: 10.1155/2017/8417249
160. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(3):384-96. doi: 10.1111/jcpt.12795
161. Venerito V, Lopalco G, Cacciapaglia F, et al. A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1309-17. doi: 10.1007/s10067-018-04406-z
162. Huang F, Luo Z-C. Adverse drug events associated with 5 mg versus 10 mg tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2019;38:523-34. doi: 10.1007/s10067-018-4299-5
163. Song GG, Choi SJ, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1563-71. doi: 10.1111/1756-185X.136
164. 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. doi: 10.2217/imt-2018-0178
165. Edwards C, Sawant R, Du E, et al. A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of upadacitinib versus tofacitinib in csDMARD-IR with moderate to severe rheumatoid arthritis. (RA). *Ann Rheum Dis*. 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7189
166. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):88-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094
167. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
168. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheum*. 2017;69(3):506-17.
169. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652-62. doi: 10.1056/NEJMoa1608345
170. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a Phase IIb study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2016;68(12):2857-66. doi: 10.1002/art.39808
171. Burmester GR, Kremer JM, van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-12. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31115-2
172. Kremer JM, Emery P, Camp HS, et al. A Phase IIb study of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to antitumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2016;68(12):2867-77. doi: 10.1002/art.39801
173. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomized controlled Phase III trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-24. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4
174. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial Comparing Upadacitinib Monotherapy to MTX Monotherapy in MTX-Naive Patients with Active Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl 10. doi: 10.1093/rheumatology/kez106.058
175. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2019 Nov;71(11):1788-800. doi: 10.1002/art.41032
176. Tofacitinib: Summary of Product Characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
177. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, et al. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheum*. 2017;69(4):728-34. doi: 10.1002/art.39996
178. Meissner Y, Baganz L, Schneider M, et al. Baricitinib and Tofacitinib in Real Life - Does Obesity Impact Response to Janus Kinase Inhibitor Therapy in Rheumatoid Arthritis? [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2018;70 Suppl 10.
179. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123
180. 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. doi: 10.1155/2017/9614241
181. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, et al. Live Zoster Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tofacitinib with or without Methotrexate, or Adalimumab with Methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 17. doi: 10.1002/acr.24010
182. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
183. 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 Rheum*. 2017;69:1538-51. doi: 10.1002/art.40149
184. 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. doi: 10.1002/JLB.5RU0519-145R
185. 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
186. Emamifar A, Jensen Hansen IM. 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. doi: 10.1097/MD.00000000000010865